

**ÜBER DIE BEDEUTUNG VON
PROSTAGLANDINEN IN DER STEUERUNG
ELEKTROPHYSIOLOGISCHER VORGÄNGE
IN MYOMETRIUMZELLEN DER RATTE
ANTE PARTUM**

Edith Keßelring

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Gynäkologischen und Ambulatorischen Tierklinik
der Universität München

Vorstand: Professor Dr. W. Leidl

Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. M.W. Rüsse

ÜBER DIE BEDEUTUNG VON PROSTAGLANDINEN IN DER STEUERUNG
ELEKTROPHYSIOLOGISCHER VORGÄNGE
IN MYOMETRIUMZELLEN DER RATTE ANTE PARTUM

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der veterinärmedizinischen Doktorwürde
des Fachbereichs Tiermedizin
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

von
Edith Keßelring
aus
München

München 1974

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Tiermedizin
der Universität München

Dekan: Professor Dr. B. Vollmerhaus

Referent: Professor Dr. M. Rüsse

Korreferent: Professor Dr. D. Hegner

Tag der Promotion: 21. Februar 1975



Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einführung	1
2. Zusammenfassung	2
3.1. Zielsetzung der Untersuchung	3
3.2. Forschungsfragen und Hypothesen	4
3.3. Das Untersuchungsdesign	5
3.4. Die Stichprobenauswahl	6
3.5. Datenerhebungsmethoden	7
3.6. Datenanalyseverfahren	8
3.7. Statistische Ergebnisse und deren Interpretation	9
3.8. Zusammenfassung	10
4. Ergebnisse	11
4.1. Ergebnisse der ersten Phase	12
4.2. Ergebnisse der zweiten Phase	13
4.3. Ergebnisse der dritten Phase	14
4.4. Ergebnisse der vierten Phase	15
4.5. Ergebnisse der fünften Phase	16
4.6. Ergebnisse der sechsten Phase	17
4.7. Ergebnisse der siebten Phase	18
4.8. Ergebnisse der achten Phase	19
4.9. Ergebnisse der neunten Phase	20
4.10. Ergebnisse der zehnten Phase	21
5. Diskussion	22
5.1. Zusammenfassung der Ergebnisse	23
5.2. Implikationen für die Praxis	24
5.3. Limitationen der Studie	25
5.4. Ausblick auf zukünftige Forschung	26
6. Literaturverzeichnis	27
7. Anhang	28
7.1. Fragebogen	29
7.2. Interviewleitfaden	30
7.3. Ethikprotokoll	31

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
2. Literatur	2
2.1. Morphologie der Myometriumzelle	2
2.2. Elektrophysiologie der Myometriumzelle	7
2.2.1. Das Ruhemembranpotential (RMP)	7
2.2.2. Das Aktionspotential (AP)	9
2.2.3. Pacemaker-Potential	11
2.2.4. Erregungsausbreitung	11
2.2.5. Beziehung zwischen elektrischer und mechanischer Aktivität der glatten Muskelzellen	12
2.3. Prostaglandine	15
3. Eigene Untersuchungen	22
3.1. Material und Methodik	22
3.2. Ergebnisse	27
3.2.1. Meßergebnisse am Myometrium in Normallösung	27
3.2.2. Meßergebnisse am Myometrium in Normallösung nach Zugabe von $\text{PGF}_{2\alpha}$	28
3.2.3. Meßergebnisse am Myometrium in Normallösung nach Zugabe von PGE_2	29
3.2.4. Meßergebnisse am Myometrium in Normallösung mit Indometacin	30
4. Diskussion	41
5. Zusammenfassung	46
6. Summary	47
7. Literaturverzeichnis	48

1. Einleitung

In den vergangenen Jahren fanden die Prostaglandine in der Erforschung der Fortpflanzungsphysiologie unserer Haustiere weltweites Interesse. Ausschlaggebend hierfür war die Erkenntnis, daß exogen zugeführte Prostaglandine bei bestimmten Tierarten die Luteolyse beeinflussen und darüber hinaus aufgrund ihrer uterotonischen Wirkung eine Gravidität in jedem Stadium beenden können. Zahlreiche Untersuchungen erbrachten aber auch, daß die endogen gebildeten Prostaglandine eine wichtige Rolle in einer Vielzahl reproduktiver Vorgänge spielen. Die Entdeckung von Prostaglandin-Synthetase blockierenden Substanzen ermöglichte es, die Bedeutung der Prostaglandine im physiologischen Ablauf dieser Vorgänge zu bestimmen.

Heute steht einem umfassenden Einsatz von Prostaglandinen in Medizin und Biotechnik kaum noch etwas im Wege. Es ist daher von besonderer Bedeutung, weitere Beiträge zur Erarbeitung experimentell analytischer Grundlagen zu leisten.

Ziel dieser Arbeit ist es, die Wirkung der Prostaglandine E_2 und $F_{2\alpha}$ auf die elektrophysiologischen Vorgänge der Einzelzelle des Rattenmyometriums abzuklären.

2. Literatur

2.1. Morphologie der Myometriumzelle

Der Aufbau der Gebärmutter läßt außer dem Endometrium zwei Schichten glatter Muskulatur erkennen. Die in einer inneren Ring- und einer äußeren Längsschicht angeordneten Myometriumzellen sind ca. 3 - 5 μ breit und 50 - 100 μ lang. Diese Maße können jedoch durch den Einfluß hormoneller oder physikalischer Faktoren verändert werden.

Lange Zeit wurde angenommen, daß die glatten Muskelzellen spindelförmig sind. Durch elektronenmikroskopische Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, daß sie häufig Stab- oder Streifenform besitzen und teilweise recht unebene Konturen aufweisen (BURNSTOCK, 1970). NAGASAWA und SUZUKI (1967) untersuchten elektronenmikroskopisch glatte Muskelzellen in verschiedenen Kontraktionszuständen. Dabei stellten sie fest, daß die relaxierte Zelle lang und schmal ist mit glatten Zytoplasma- und Kernkonturen. Bei einsetzender Kontraktion wird die Muskelfaser ellipsoid, und ihre Ränder weisen fingerförmige Einstülpungen der Zellmembran auf.

Die Plasmamembran der glatten Muskelzelle, die wie in den meisten Geweben aus drei Schichten zusammengesetzt ist, zeigt Strukturen, die für andere Muskulatur nicht charakteristisch sind. So findet man in der Myometriumzellmembran flaschenförmige sogenannte Caveolae intracellulares, ähnlich den plasmalemmalen Vesikeln in endo- und epithelialen Zellen, die dort in den Resorptionsprozess einbezogen sind. Nach KAMEYA (1964) nimmt die Anzahl der Caveolae in den Myometriumzellen während der Gravidität zu.

Welche Funktion diese mikropinozytotischen Bläschen in der glatten Muskulatur besitzen, ist nicht bekannt. Aufgrund ihrer Verbindung mit sarkoplasmatischen Strukturen, z.B. dem endoplasmatischen Retikulum, wird angenommen, daß sie Teil eines Systems sind, das durch Erniedrigung des elektrischen Widerstandes die Erregungsausbreitung innerhalb der

Zelle erleichtert (YAMAUCHI, 1964). 1967 stellte LANE eine hohe ATPase-Aktivität in diesen plasmalemalen Vesikeln fest.

Der Nukleus der glatten Muskelzelle liegt nicht, wie lange Zeit angenommen wurde, immer im Mittelpunkt der Zelle, sondern kann häufig bis zu 50 μ in der Längsrichtung der Faser verschoben gefunden werden (BURNSTOCK, 1970). Er ist durch eine spiralförmige Riffelung ausgezeichnet, die bei Dehnung der Zelle verschwindet und während der Kontraktion deutlicher hervortritt. Das Nukleoplasma enthält ein oder zwei Nukleoli, die periphere Chromatinzusammenballungen darstellen. In den Myometriumzellen treten sie während des Diöstrus besonders stark in Erscheinung.

Das endoplasmatische Retikulum, eine komplexe Anordnung schlauchartiger Gebilde im Zytoplasma, dessen Wände aus Plasmamembran bestehen, ist in der glatten Muskulatur nicht sehr gut entwickelt. Man unterscheidet ein granuläres und ein agranuläres endoplasmatisches Retikulum. Das granuläre Retikulum, dem die RNS enthaltenden Ribosomen anhaften, findet man meist am Zellrand in der Nähe der pinocytotischen Vesikel und im perinuklearen Zytoplasma. Es tritt hauptsächlich im Zusammenhang mit einer gesteigerten Proteinsynthese in Erscheinung, z.B. während der Entwicklungsphase der glatten Muskulatur. In den Myometriumzellen der Ratte stellt es sich unter dem Einfluß der die RNS-Synthese stimulierenden Östrogene besonders ausgeprägt während des Östrus dar (YAMAUCHI und BURNSTOCK, 1969; ROSS und KLEBANOFF, 1967).

Das agranuläre oder sarkoplasmatische Retikulum bildet in der Skelettmuskulatur zusammen mit dem T-System das sarkotubuläre System. Man nimmt an, daß das T-System der raschen Weiterleitung der Aktionspotentiale von der äußeren Zellmembran an die Muskelfibrillen dient, während das sarkoplasmatische Retikulum als Calciumspeicher gilt. In der glatten Muskulatur ist dieses System nur schwach entwickelt. Es wurden longitudinale Tubuli mit einem Durchmesser von 0,5 - 1 μ und

im Zytoplasma verstreute Mikrotubuli mit einem Durchmesser von 200 - 300 Å in glatten Muskelzellen identifiziert (YAMAUCHI, 1964; LANE, 1967). Das longitudinale tubuläre System ist wahrscheinlich analog zum sarkotubulären System der quergestreiften Muskulatur in den Vorgang der Erregungs-Kontraktions-Kopplung einbezogen (BURNSTOCK, 1970).

Die Mitochondrien, in denen die Enzyme der Atmungskette und des Zitronensäurezyklus enthalten sind, können am reichlichsten in der Nähe der Kernpole oder dicht an jenen Bereichen der Zellmembran mit plasmalem Vesikeln gefunden werden. Während der Gravidität nimmt die Anzahl der Mitochondrien in den Myometriumzellen zu (KAMEYA, 1964).

In einem Gewebeschnitt glatter Muskulatur kann man elektronenmikroskopisch Zellen mit verschiedener Dichte des Zytoplasmas feststellen (BURNSTOCK, 1970). Sie stellen sich als "helle" oder "dunkle" Zellen dar, wobei die Anzahl der "hellen" Zellen geringer ist als die der "dunklen". Es ist nicht bekannt, ob dieser Unterschied eine Folge verschiedener Kontraktionsstadien der Zellen ist. Man vermutet aber, daß "dunkle" Zellen stärker kontrahiert sind, Wasser abgegeben und dadurch an Volumen abgenommen haben. Schnitte von Uterusmuskulatur unter Progesteroneinfluß nach der Ovulation und während der Gravidität zeigen vorwiegend "dunkle" Zellen (NEMETSCHKE-GANSLER, 1967).

Im Zytoplasma von glatten Muskelzellen wurden elektronenmikroskopisch sogenannte "dark bodies" und "dark areas" festgestellt. Die "dark bodies", mit einer Größe von 700 - 4000 Å, werden in den meisten glatten Muskelzellen gefunden, wobei sie in kontrahierten Zellen zahlreicher auftreten als in relaxierten (LANE, 1965). Nach KAMEYA (1964) nimmt ihre Anzahl in den Myometriumzellen während der Gravidität leicht zu. Über die Funktion dieser "dark bodies" herrscht noch keine Klarheit. PROSSER (1960) nimmt an, daß sie aus Proteinen bestehen und ein gut organisiertes Gerüst für die Myofilamente bilden. NEEDHAM und SHOENBERG (1964) äußerten die Vermutung, daß die "dark bodies" in ihrer Funktion den

Z-Linien in der Skelettmuskulatur entsprechen. Unterstützung findet diese Ansicht durch Untersuchungen von PANNER und HONIG (1967), die "dark bodies" beschrieben, aus denen jeweils an beiden Enden Actin-Filamente hervorgingen.

Die "dark areas" werden an der Zellmembran der glatten Muskelfasern beobachtet. Sie alternieren gewöhnlich mit Zonen, die reich an plasmalemmalen Vesikeln sind. Dies ist besonders augenfällig in einer kontrahierten Muskelzelle, da sie sich im Bereich der "dark areas" einstülpt, während sich die Zonen mit den mikropinozytotischen Bläschen nach außen wölben (LANE, 1965). Nach ROSENBLUTH (1965) sind die Filamente in einem Winkel von 10 Grad in die "dark areas" eingefügt, was während der Kontraktion zu einer größeren Spannungsentwicklung bei geringerer Geschwindigkeit als in der quergestreiften Muskulatur führen soll.

Die Myofilamente sind die Träger des Kontraktionsgeschehens in der Muskelzelle. Dicht zusammengepackt füllen sie nahezu den gesamten Zellinnenraum aus. In der quergestreiften und in der Herzmuskulatur gibt es dünne Filamente, die Actin, und dickere Filamente, die Myosin enthalten. Während die Actinfilamente auch in der glatten Muskulatur klar identifizierbar sind und mit einem Durchmesser von 30 - 80 Å die gleiche Größenordnung wie in der Skelettmuskulatur haben, ist die Existenz von Myosin in Form von Filamenten in der glatten Muskelzelle umstritten. Trotzdem ist Myosin in der glatten Muskulatur chemisch nachweisbar und seine Eigenschaften ähneln, wie auch die von Actin und Actomyosin den kontraktilen Proteinen der quergestreiften Muskulatur. So reagiert das Skeletmuskelmyosin mit reinem uterinen Actin zu einem hochviskösen Actomyosinkomplex (NEEDHAM und WILLIAMS, 1963). Der Gehalt an Actomyosin in der glatten Muskulatur ist zwar wesentlich niedriger als in der quergestreiften Muskulatur, aber das reine Actomyosin aus Myometriummzellen enthält Actin und Myosin im gleichen Verhältnis wie in der Skelettmuskulatur (Actin : Myosin = 1 : 4) (NEEDHAM und WILLIAMS, 1963). Auch Tropomyosin wurde in der glatten Muskelzelle gefunden, und zwar in einer höheren Konzentration im Verhältnis zu Actomyosin als in der Skelettmuskulatur. EBASHI (1969) isolierte darüber hinaus Troponin und α -Actinin, das möglicherweise in den "dark bodies" lokalisiert ist.

Der strukturelle Aufbau des kontraktile Systems unterscheidet sich jedoch wesentlich von dem der Skelettmuskulatur. Die Filamente zeigen in der glatten Muskulatur nicht die regelmäßige periodische Anordnung wie in der quergestreiften Muskulatur. YAMAUCHI und BURNSTOCK (1969) haben neben den dünnen Actinfilamenten dunkel angefärbte Filamente von größerem Durchmesser beschrieben. Es ist jedoch nicht zweifelsfrei erwiesen, daß sie Myosin enthalten. Im übrigen reicht deren Anzahl nicht aus, um den gesamten Myosin-gehalt der Zelle zu beinhalten.

PANNER und HONIG (1967) verneinen die Existenz von derartigen Myosin-filamenten in der glatten Muskelzelle und nehmen an, daß das gesamte Myosin in einer gelösten Form vorliegt. Sie beobachteten in Glyzerinschnitten in bestimmten Abschnitten entlang der Actinfilamente seitliche Fortsätze mit einer Größe von ca. 30 Å. Nach ihrem Kontraktionsmodell kommt die Verkürzung der glatten Muskelzelle durch das Ineinandergleiten der Actinfilamente zustande, an die Myosinkomplexe als kleine funktionelle Einheiten gebunden sind. Diese Hypothese eines Gleitmechanismus wird dadurch unterstützt, daß sich der Durchmesser der Filamente während der Kontraktion nicht verändert, ihre Anzahl aber in der kontrahierten Zelle wesentlich größer ist als in der relaxierten.

Interessante Beobachtungen machten CONTI et al. (1964) an der Carotis von Kühen während der phasischen und tonischen Verkürzung der Gefäßmuskulatur. Es zeigten sich zwei völlig verschiedene Kontraktionsmechanismen. Während der tonischen Verkürzung, die durch eine steigende extrazelluläre Kaliumkonzentration hervorgerufen wurde, waren die Filamente in einem Netzwerk angeordnet; die Festigkeit und Dichte dieses Netzes erhöhten sich mit der Zunahme des Tonus. Während der phasischen Kontraktion, die durch elektrische Stimulation ausgelöst wurde, zeigte sich dagegen die Ultrastruktur der Filamente parallel zur Längsachse der Zelle ausgerichtet. Bemerkenswert ist noch, daß während der tonischen Kontraktion sowohl "helle" als auch "dunkle" Zellen sichtbar waren, wogegen in der phasischen Kontraktion alle Zellen die gleiche Dichte aufwiesen. Inwieweit diese Beobachtungen auch auf das Myometrium zutreffen, ist nicht bekannt. Es ist jedoch anzunehmen, daß es sich ähnlich verhält.

Ein weiterer wesentlicher Unterschied zur quergestreiften Muskulatur – und in diesem Punkt besitzt das Myometrium auch unter der glatten Muskulatur eine Sonderstellung – ist der Einfluß der ovariellen Hormone und der Gravidität auf die Konzentration der kontraktilen Elemente in der Uterusmuskelzelle. So findet man z.B. im Myometrium kastrierter Tiere nur sehr wenige Filamente (KAMEYA, 1964). Mit fortschreitender Gravidität steigt die Anzahl der Myofilamente der Uterusmuskulatur erheblich an (YAMAMOTO, 1961).

Nach NEMETSCHKE-GÄNSLER (1967) enthalten die Myometriumzellen nach einer Ovulation und während der Trächtigkeit wesentlich mehr Filamente als jene von kastrierten Tieren, die nur mit Östrogen behandelt wurden. GOODALL (1965, 1966) stellte im Hasenmyometrium unter Östrogeneinfluß eine aktive Synthese von proteolytischen Enzymen fest. Die Gegenwart von hohen Progesteronkonzentrationen scheint dagegen die proteolytischen Enzyme zu hemmen, da unter ihrem Einfluß der Actomyosingehalt beträchtlich ansteigt. Progesteron verhindert demzufolge den Abbau von Actomyosin und gewährleistet die Fortdauer des uterinen Wachstums in der Gravidität. Nach der Geburt, wenn Progesteron nicht mehr gebildet wird, kommt es dann zur Freisetzung der proteolytischen Enzyme, die zur Involution der Gebärmutter beitragen.

2.2. Elektrophysiologie der Myometriumzelle

2.2.1. Das Ruhemembranpotential (RMP)

Als RMP bezeichnet man den höchsten Wert der Membranpolarisation, der zwischen Kontraktionen, während sich der Muskel in Ruhe befindet, gemessen werden kann. Da die Zellmembran im Ruhezustand der glatten Muskelfaser eine relativ hohe Permeabilität für K-Ionen und nur eine sehr geringe für Na- und Cl-Ionen besitzt, entsteht an der Membranoberfläche ein Überschuß an positiven Ladungen. Aus diesem Grund hat das aus dem Zellinneren abgeleitete RMP einen negativen Wert.

Das RMP der Rattenmyometriumzelle schwankt zwischen -30 und -65 mV (MARSHALL, 1973; ABE, 1970; CASTEELS und KURIYAMA, 1965). Diese Werte sind wesentlich niedriger als die der quergestreiften Muskelzelle, obwohl das Kaliumgleichgewichtspotential der glatten Muskelzelle nach der Nernst'schen Gleichung auf -70 bis -80 mV errechnet wurde. Die Ursache hierfür liegt in einer größeren Na-Permeabilität der Zellmembran des glatten Muskels im Vergleich zur Zellmembran der Skelettmuskelfaser (KURIYAMA, 1961, 1964; CASTEELS und KURIYAMA, 1965). SCHATZMANN (1964) nimmt an, daß als Na^+ -Trägersystem in der Membran ein Proteinkomplex dient. Die Bindungsstellen dieses Komplexes sind in der Ruhepause der Zelle durch Ca-Ionen besetzt. Sie werden erst durch die Dissoziation des Ca^{++} bei der Erregung der Membran frei für den Na-Ionentransport. Der gleiche Autor führt daher die relativ hohe Permeabilität der Membran glatter Muskelzellen für Na-Ionen auf eine geringe Ca-Bindung der Träger-substanzen zurück.

Die Permeabilitätskonstanten der Membran für Na^+ und K^+ verhalten sich wie

$$P_{\text{Na}} : P_{\text{K}} = 0,1$$

im nicht graviden Myometrium von Ratten und Meerschweinchen (BÜLBRING, CASTEELS und KURIYAMA, 1968; CASTEELS und KURIYAMA, 1965). Zur Mitte der Gravidität hin sinkt dieses Verhältnis auf 0,003 und steigt dann zum Geburtstermin wieder auf 0,1 an. Diese veränderten Permeabilitätsverhältnisse spiegeln sich in der Erhöhung des RMPs während der Gravidität wieder. Damit wird deutlich, welch großen Einfluß die Sexualhormone auf die elektrische und damit auch auf die mechanische Aktivität des Myometriums besitzen. Diese hormonelle Abhängigkeit bedingt die Sonderstellung des Myometriums unter den glatten Muskeln und erklärt neben den tierartlichen Unterschieden die große Variationsbreite der gemessenen RMP-Werte.

Bis zur Geschlechtsreife liegt das RMP in der Uterusmuskelzelle unter einem für die Funktion wichtigen kritischen Schwellenwert. Bei Beginn der Sexagensteuerung wird es auf den erforderlichen Wert angehoben. So werden die glatten Muskelzellen des Uterus erst unter dem Einfluß bestimmter Regelmechanismen fähig, funktionelle Leistungen zu vollbringen (RÜSSE, 1965). Beim juvenilen wie beim geschlechtsreifen, kastrierten Tier liegt das RMP nur bei -30 mV. Durch Östrogeninjektionen läßt sich das RMP auf etwa -45 mV erhöhen, wodurch die Erregbarkeit der Zelle zustande kommt (CSAPO, 1959). CSAPO konnte durch derartige Versuche aufzeigen, daß erst durch die Erhöhung des RMPs unter hormonellem Einfluß wichtige Voraussetzungen für die Kontraktion dieser Muskelart geschaffen werden.

Im nicht graviden Uterus geschlechtsreifer Ratten bewegt sich das RMP zwischen -36 und -46 mV, wobei während des Zyklusablaufs keine signifikanten Veränderungen festzustellen sind (CASTEELS und KURIYAMA, 1965). Während der Gravidität steigt das RMP an und erreicht am 15. oder 16. Tag ein Maximum (ca. -60 mV). In den letzten Tagen der Trächtigkeit ist wieder ein leichter Abfall des RMP festzustellen, wobei allerdings große individuelle Unterschiede auftreten. Bemerkenswert ist, daß nach dem 7. Trächtigkeitstag das RMP der Placentarstellen um $5 - 8$ mV höher liegt als im übrigen Myometrium. Nach der Geburt sinkt das RMP sehr rasch wieder auf den Wert vor der Gravidität ab. Bei nicht graviden Ratten führen Injektionen von Östrogen plus Progesteron zu ähnlichen Änderungen des RMP wie während der Trächtigkeit (CASTEELS und KURIYAMA, 1965).

2.2.2. Das Aktionspotential (AP)

Die Höhe des RMP bestimmt die Form und Größe der Aktionspotentiale (JUNG, 1959). Die Auslösung der Aktionspotentiale hängt aber weniger vom absoluten Wert des RMP als vielmehr davon ab, in welcher Richtung und mit welcher Geschwindigkeit sich das RMP ändert (BÜLBRING, 1961).

Erreicht das RMP einen kritischen Schwellenwert, kommt es zur schlagartigen Permeabilitätsänderung der Membran für Na-Ionen, so daß diese in die Zelle einströmen können. Dadurch entsteht ein rascher Ausgleich der positiven Ladungen zwischen außen und innen, wodurch das Membranpotential auf Null absinkt. Diese kurzzeitige Depolarisation stellt das AP dar, auch Spitzenpotential oder Spike genannt (RÜSSE, 1965). Auf die Depolarisation folgt die Phase der Repolarisation, indem die Membranpermeabilität für Na-Ionen wieder absinkt und durch den energieverbrauchenden Prozeß der Na-Pumpe das ursprüngliche Potential wieder hergestellt wird.

Man unterscheidet folglich beim AP die Anstiegsphase bis zum Erreichen eines bestimmten Maximalwertes, wobei es nicht nur zum Zusammenfall der Spannung, sondern sogar zu einer Umpolarisierung der Membran, dem sogenannten Overshoot-Potential, kommen kann. Darauf folgt die Repolarisationsphase, in der das Membranpotential wieder seinen Ausgangswert erreicht.

In den meisten uterinen Muskeln wird das Membranpotential in der Repolarisationsphase nicht mehr ganz auf den ursprünglichen Wert angehoben, sondern es folgt dem Spitzenpotential eine Nachdepolarisation (sog. Nachhypopolarisation oder negatives Nachpotential) im nicht graviden Zustand, in allen Stadien der Gravidität und post partum (ABE, 1970). Eine Ausnahme bildet hierbei das Katzenmyometrium, das im Zustand der Frühgravidität ein positives Nachpotential (sog. Nachhyperpolarisation) aufweist (BÜLBRING, CASTEELS und KURIYAMA, 1968). Die Dauer eines Spitzenpotentials beträgt 10 - 50 msec (MARSHALL, 1959; KURIYAMA und CSAPO, 1961).

2.2.3. Pacemaker-Potential

Mit Ausnahme der Häs in und der Katze während der Frühgravidität zeigt das Myometrium aller bisher untersuchten Tierarten spontane rhythmische Entladungen von Aktionspotentialserien (MARSHALL, 1973). Sie entstehen in den Pacemakerzellen (Schrittmacherzellen) und werden über den Muskel weitergeleitet. Im Gegensatz zum Herzmuskel, in dem nur spezielle Zellen (Zellen des Sinus- und des Aschoff-Tawaraknotens) auf Impulsgebung spezialisiert sind, ist im Myometrium jede Zelle in der Lage, eine Pacemakerfunktion zu übernehmen (KURIYAMA und CSAPO, 1961).

Die Schrittmacherzellen haben in der Regel ein instabiles Ruhemembranpotential. Dieses sinkt vor dem AP kontinuierlich ab, bis eine gewisse "Zündschwelle" erreicht ist. Dieser Vorgang wiederholt sich im Ablauf einer AP-Serie vor jedem AP (MARSHALL, 1962). Diese langsame Vordepolarisation wird als Vorpotential bezeichnet. Unbekannt ist bisher der Ionenmechanismus, der dieser Schrittmacheraktivität zugrunde liegt. In allen Teilen des Myometriums kann man sowohl solche Pacemakerpotentiale als auch sog. fortgeleitete Potentiale ohne Vordepolarisation messen.

In den impulsgebenden Zellen trifft man häufig sogenannte lokale oder auch elektrotonische Potentiale vor oder nach einer Spikeserie an. Es handelt sich dabei um Membranpotentialschwankungen, die jedoch die Zündschwelle nicht erreichen und somit auch kein AP auslösen. Sie werden häufig in der Gegenwart von Oxytocin, Acetylcholin, bei niedrigen Temperaturen oder bei Überdehnung des Muskelstreifens beobachtet (KURIYAMA, 1961).

2.2.4. Erregungsausbreitung

Das Myometrium wie auch die Darmmuskulatur verhält sich wie ein Synzytium und besitzt kabelähnliche Eigenschaften (ABE, 1970). Für die Erregungsausbreitung ist die Verbindung der einzelnen Zellen zu einer Wirkungseinheit außerordentlich wichtig. BURNSTOCK und PROSSER (1960) fanden in Versuchen mit Darmmuskulatur von Meerschweinchen

und Katzen, daß die Zellbündel der kleinsten Wirkungseinheit ungefähr $100\text{ }\mu$ im Durchmesser betragen. War der Durchmesser der Muskelstreifen geringer als $100\text{ }\mu$, kam es zu keiner Ausbreitung von Aktionspotentialen. Im Myometrium wurden dicht aneinander liegende oder verschmelzende Zellmembranen beobachtet, sogenannte "Gap-Junction", "Tight-Junction" oder "Nexus". Diese Strukturen bilden wahrscheinlich die morphologische Grundlage für die Ausbreitung elektrischer Aktivität durch glatte Muskelfaserbündel (BUNNSTOCK, 1970; MARSHALL, 1973; BARR et al., 1968).

GOTO, KURIYAMA und ABE (1961) fanden bei Messungen der Leitungsgeschwindigkeit von Aktionspotentialen im Mäuseuterus Werte von 5 - 100 cm/sec. Nach KURIYAMA (1961) ist die Leitungsgeschwindigkeit des Uterus unterschiedlich in den verschiedenen Richtungen. So werden die AP von der Hornspitze zum Corpus uteri schneller weitergeleitet als in der entgegengesetzten Richtung. Zudem wurden am graviden Hasenuterus in den placentaren Regionen andere Leitungsgeschwindigkeiten gemessen als in den nicht placentaren Regionen (KURIYAMA und CSAPO, 1961).

Der Membranwiderstand der glatten Muskelzellen beträgt nach TOMITA (1970) 30 - 60 k Ω . Im Rattenmyometrium nimmt der Membranwiderstand zwischen dem 7. und 20. Tag der Trächtigkeit merklich ab (ABE, 1970).

2.2.5. Beziehung zwischen elektrischer und mechanischer Aktivität der glatten Muskelzellen

Eine Besonderheit glatter Muskeln ist die bei der jeweiligen Länge variable mechanische Spannung. Wird ein Myometriumstreifen gedehnt, bildet er zunächst eine erhöhte Spannung; nach einer Weile, wenn die Länge beibehalten wird, kommt es zu einer allmählichen Abnahme der Spannung, manchmal sogar bis unter den Ausgangswert. Es ist daher fast unmöglich, exakt Länge und zugehörige Spannung zu korrelieren. Diese Eigenschaft des glatten Muskels bezeichnet man als Plastizität.

Wegen der Plastizität kann dem glatten Muskel auch keine eigentliche Ruhelänge zugeordnet werden. Dennoch bestimmt MARSHALL (1973) die Ruhelänge eines Myometriumstreifens, indem sie ihn mehrere Male leicht unter Zug setzt und nach jedem Zug die jeweilige Länge des Streifens mißt. Sie bezeichnet diejenige Länge, bei der gerade noch keine Kontraktionen als Folge der durch Dehnung eintretenden Depolarisation auftreten, als Ruhelänge. Aus dieser Ruhelänge heraus entwickelt der Muskel bei einer Erregung die maximale Spannung (= Kontraktion) (CSAPO, 1971).

KURIYAMA (1961) definierte diese Ruhelänge der Myometriumzellen als eine 100%ige Dehnung des Muskelstreifens. Die Dehnung eines Muskels bewirkt eine Änderung des Membranpotentials der Zelle. So führt nach KURIYAMA (1961) die 50%ige Dehnung des Muskelstreifens zu einer leichten Membranhyperpolarisation, aus der nur sehr wenige und unkoordinierte Aktionspotentiale entstehen. Bei einer 150%igen Dehnung (Überdehnung) tritt dagegen eine deutliche Depolarisation und eine fortlaufende Spikeentladung auf, wobei die mechanische Spannungsentwicklung nicht mehr synchron mit den Spikeserien verläuft. In einigen Fällen führt eine solche Dehnung auch zur Unterbindung der AP-Entstehung, so daß nur noch lokale, elektrottonische Potentiale auftreten. Das RMP eines 100% gedehnten Muskelstreifens dagegen soll den optimalen Wert für das Zustandekommen rhythmischer AP-Serien darstellen.

Die Veränderung des RMP durch die Dehnung des Muskels ist gerade für das Myometrium von besonderer Wichtigkeit, da der Uterus während der Gravidität durch das Wachstum der Foeten in den Fruchthüllen so lange gedehnt wird, bis die optimale Länge (d.h. nach MARSHALL die Ruhelänge) erreicht ist. Diese allmähliche Längenzunahme zusammen mit einer steigenden Konzentration an kontraktile Elementen befähigt das Myometrium bei Erreichen des Geburtstermins zur maximalen Spannungsentwicklung.

JUNG (1959) ist der Auffassung, daß der Tonus des glatten Muskels, d.h. die Ruhespannung allein durch die Höhe des RMP bestimmt wird. So lassen sich am Myometrium zwei Verkürzungsformen in Abhängigkeit der elektrischen Vorgänge an der Zellmembran unterscheiden. Einmal die durch AP-Serien zustandekommende sogenannte phasische Kontraktion, deren Höhe und Steilheit durch die Frequenz der Aktionspotentiale bestimmt wird; zum anderen die allein vom RMP gesteuerte und diesem umgekehrt proportional verlaufende tonische Verkürzung, die bei extremer Depolarisation der Membran in der Kontraktur des Muskels endet.

Unter bestimmten Voraussetzungen gelingt es, die elektrischen Vorgänge an der Zellmembran von dem kontraktile Geschehen zu trennen. So konnten BÜLBRING und LÜLLMANN (1957) an der *Taenia coli* des Meer-schweinchens unter der Wirkung von stoffwechselhemmenden Substanzen eine anhaltende elektrische Aktivität ohne mechanische Reaktion beobachten. Umgekehrt gelang es EDMAN und SCHILD (1961) in einem völlig depolarisierten Muskelstück eines Rattenuterus Kontraktionen auszulösen. Derartige Trennungen zwischen elektrischer und mechanischer Aktivität können zwar in vitro experimentell hervorgerufen werden, treten aber unter physiologischen Bedingungen nicht auf.

Unklar ist bis jetzt noch, wie die elektrische Erregung der Membran mit dem kontraktile Mechanismus gekoppelt ist. Fest steht, daß Ca-Ionen hierbei eine wichtige Rolle spielen. Die Depolarisation führt zu einem Anstieg der Ca^{++} -Konzentration in der Nähe der kontraktile Elemente. Dieser Anstieg kommt durch die Freisetzung von Ca-Ionen aus intrazellulären Speichern, z.B. aus dem sarkoplasmatischen Retikulum und wahrscheinlich zusätzlich durch den Einstrom von extrazellulärem Ca^{++} zustande. Die freien Ca-Ionen führen zur Aktivierung des kontraktile Apparats. Die Abnahme der intrazellulären Ca-Ionenkonzentration unter 10^{-6} M führt zur Relaxation des Muskels. Obwohl

das sarkoplasmatische Retikulum in der glatten Muskulatur nicht besonders gut entwickelt ist, kann es nach CARSTEN (1969) zwischen 9 und $18 \text{ m}\mu\text{mol}$ Calcium pro Gramm Muskulatur binden. Dieselbe Menge Calcium reicht aus, um 1 Gramm Muskulatur zu aktivieren.

2.3. Prostaglandine

Obwohl bereits 1906 JAPPELI und SCAFA, etwas später auch DUBOIS und BOULET die Wirkung von Prostata- und Samenblasenextrakten auf den Kreislauf und die Darmmotilität beschrieben, gilt heute der schwedische Biochemiker U.S. VON EULER als der Entdecker der Prostaglandine. KURZROCK und LIEB berichteten Anfang der 30iger Jahre als erste über die kontrahierende Wirkung von menschlicher Samenflüssigkeit auf die Uterusmuskulatur der Frau. Doch erst VON EULER, der ähnliche Beobachtungen machte wie auch COCKRILL, MILLER und KURZROCK, gelang es 1935, die physiologisch aktiven Substanzen aus Prostata- und Samenblasenextrakten zu isolieren und als Fettsäuren zu identifizieren. In der Annahme, daß diese Wirkstoffe in der Prostata gebildet werden, bezeichnete er sie als Prostaglandine. Heute weiß man, daß die Prostaglandine im Säugetierorganismus nahezu ubiquitär vorkommen und eine große physiologische und pathophysiologische Rolle spielen.

Aus dem menschlichen Organismus wurden bisher 14 verschiedene Prostaglandine isoliert. Chemisch sind sie mehrfach ungesättigte Fettsäuren. Alle natürlichen Prostaglandine besitzen 20 Kohlenstoffatome, deren Numerierung an der Carboxylgruppe beginnt, in einem haarnadelförmigen Grundgerüst, einen Cyclopentanring, der durch eine Verbindung zwischen C_8 und C_{12} hergestellt wird und eine 15-Hydroxylgruppe. Die vier verschiedenen, mit E, F, A und B bezeichneten Prostaglandingruppen unterscheiden sich durch Hydroxyl- und Ketogruppen am Ring, während die Indizes hinter den Buchstaben die Zahl der Doppelbindungen in den Ketten angeben (z.B. PGE_1). Diese Nomenklatur wurde von BERGSTRÖM eingeführt, als er durch Extraktion mit Phosphatpuffer (schwedisch: fosfat) und

Äther (schwedisch: ether) die beiden Prostaglandin-Gruppen F und E isolierte (BERGSTRÖM und SJOVALL, 1960a, 1960 b; BERGSTRÖM et al., 1963; BERGSTRÖM und VON EULER, 1963). In der F-Gruppe der Prostaglandine wird noch nach der α - oder β -Stellung ihrer Hydroxylgruppe an C₉ weiter differenziert (SPEROFF und RAMWELL, 1970).

Die biosynthetischen Vorläufer der Prostaglandine sind essentielle Fettsäuren, von denen die Arachidonsäure für die Prostaglandinsynthese wohl die größte Bedeutung besitzt. Sie sind zum größten Teil in Phospholipide der Zellmembran eingebaut. Die Prostaglandinbildung erfolgt durch ein Enzymsystem, das unter der Bezeichnung Prostaglandin-Synthetase zusammengefaßt wird (HORTON, 1972). Da die Fettsäuren erst durch Hydrolyse aus den Phospholipiden bereitgestellt werden müssen, spielt auch die Phospholipase A, die diesen Vorgang katalysiert, eine wichtige Rolle in der Prostaglandinbiosynthese (KUNZE und VOGT, 1971).

Die Prostaglandine sind überaus kurzlebig und werden zum größten Teil durch ein Enzymsystem schon in unmittelbarer Nähe ihres Entstehungsortes abgebaut. Aus diesem Grund nimmt man an, daß diese Substanzen nicht in signifikanten Mengen in den Zellen gespeichert werden, sondern daß sie vielmehr erst auf bestimmte Reize mechanischer, hormoneller oder nervöser Natur sehr rasch synthetisiert werden (KUNZE und VOGT, 1971; CHRIST, 1972). Ihr Nachweis in den einzelnen Geweben ist daher relativ schwierig. So bedient man sich zur Bestimmung der Prostaglandine einer Kombination von Gaschromatographie und Massenspektrometrie. Durch die Entwicklung eines Radioimmunoassays in den letzten Jahren ist es heute möglich, Prostaglandine sogar im Picogramm-Bereich aufzuspüren (THOMPSON et al., 1970; JAFFE et al., 1971). Das für den Abbau verantwortliche Enzymsystem der Prostaglandine besteht aus der C-15-Dehydrogenase, der Reduktase und der β -Oxidase, durch die die Hydroxylgruppe an C₁₅ zum Keton und die Doppelbindung an C₁₃ reduziert werden, woran sich die weitere Metabolisierung durch β -Oxidation anschließt (SAMUELSSON et al., 1971).

Um den raschen Abbau zu verhindern und damit die Wirkungsdauer der Prostaglandine zu verlängern, wurden synthetische Analoge hergestellt, die an der C_{15} -Position eine zusätzliche Methylgruppe aufweisen, wodurch das Enzym C_{15} -Dehydrogenase blockiert wird. Ein weiteres Analog, das 3-oxa-Prostaglandin, verhindert den β -oxidativen Abbau (BUNDY et al., 1971). In der Tat zeigten sich diese Verbindungen in der Wirksamkeit den natürlichen Prostaglandinen überlegen.

Die Prostaglandine weisen im Säugetierorganismus eine solche Vielfalt von Wirkungen auf, daß es den Rahmen dieser Arbeit sprengen würde, auf jede einzelne einzugehen. Es soll daher nur ihre Funktion im Bereich der Fortpflanzungsphysiologie näher erörtert werden. Hierbei lassen sich zwei Wirkungsarten der Prostaglandine unterscheiden, einmal die luteolytische und zum anderen die oxytotische Wirkung.

Angeregt wurden die Untersuchungen in dieser Wirkungsrichtung durch einen Bericht von KARIM et al. (1968), dem es gelang, durch i.v. Applikation von Prostaglandinen bei Frauen die Geburt auszulösen. In der folgenden Zeit erschienen eine Vielzahl von Arbeiten, die sich mit der Geburts- und Abortauslösung durch Prostaglandine bei Mensch und Tier beschäftigten (BEAZLEY et al., 1970; BYGDEMAN et al., 1971; EMBREY, 1970; KARIM und FILSHIE, 1970; KARIM et al., 1970; KARIM und SHARMA, 1971; TOPPOZADA et al., 1971). Die abortive oder geburtsauslösende Wirkung der Prostaglandine setzt sich zusammen aus der luteolytischen Wirkung, durch die die Progesteronkonzentration im Plasma gesenkt wird, und aus der direkten Wirkung auf die Uterusmuskulatur. So konnte LABHSETWAR (1972) durch zwei Injektionen sc pro Tag vom 4. - 7. Tag der Gravidität in einer Dosierung von 10 mg PGE_2 /kg/Tag den Progesteronspiegel bei Ratten erheblich senken und die Gravidität beenden.

BOBRIK (1973) untersuchte die Prostaglandin-Wirkung auf das Myometrium von Haustieren. Er fand, daß $PGF_{2\alpha}$ und PGE_2 das Myometrium von Rind und Schaf während des Östrus zu Kontraktionen stimulieren. Allerdings

führte PGE_2 in höheren Dosierungen zur Hemmung der Kontraktionen, die auch durch β -Adrenorezeptoren-Blocker nicht aufgehoben werden konnte. RÜSSE (1972) beschrieb eine ähnliche PGE_2 -Wirkung am Myometrium des Schweines. Die Hündin besitzt nach BOBRICK eine Ausnahmestellung unter den Haussäugetieren, da weder $\text{PGF}_{2\alpha}$ noch PGE_2 einen Einfluß auf die Aktivität des Myometriums zeigen.

Das Myometrium von Labortieren reagiert auf Prostaglandin-Gaben sehr unterschiedlich. So zeigt z.B. die intrauterine Verabreichung von $\text{PGF}_{2\alpha}$ und PGE_2 in vivo keine oxytotische Wirkung auf das Myometrium von Meerschweinchen, wogegen in vitro eine Kontraktion ausgelöst werden kann (BLICKER, 1974). CLEGG et al. (1966) sind aufgrund ihrer Untersuchungen am Meerschweinchenuterus in vitro der Auffassung, daß die Prostaglandine E_1 und E_2 zweierlei Wirkungen besitzen. Sie unterscheiden zwischen einer direkten kontrahierenden Wirkung, die aus der Depolarisation der Zellmembran resultiert und einer indirekten, die durch eine Erleichterung der Erregungs-Kontraktions-Kopplung zu einer Steigerung der Erregbarkeit auf chemische oder elektrische Reize hin führt.

Bei der Ratte wurde der Uterus durch Prostaglandine immer stimuliert, jedoch ändert sich die Wirkungsintensität mit den verschiedenen hormonellen Einflüssen (GANS, 1972). Interessant ist hierbei, daß das Myometrium kastrierter Tiere eine sehr hohe Empfindlichkeit gegenüber Prostaglandinen aufweist, die durch eine Behandlung mit Östron verschwindet. Dafür nimmt unter Östrogeneinfluß die Sensitivität für Oxytocin zu. Progesteronzugaben wirkten diesem Effekt entgegen, so daß die Empfindlichkeit gegenüber Prostaglandinen und Oxytocin ungefähr gleich groß war. Daraus ist ersichtlich, daß der Rattenuterus im Diöstrus gut, im Östrus jedoch nur schwach durch Prostaglandine stimuliert wird. Die stärkste Reaktion auf beide Substanzen, PGE_2 und Oxytocin, wurde an trächtigen Ratten beobachtet. GANS schließt aus seinen Untersuchungen, daß die Empfindlichkeit des Myometriums gegenüber exogen zugeführten Prostaglandinen und Oxytocin am größten ist, wenn intrazellulär ein Mangel an diesen Substanzen vorhanden ist.

WEEKS (1972) beobachtete nach einer Prostaglandin-Infusion eine Tachyphylaxie des Rattenuterus. Zu Beginn der Infusion wurde die Uterusmotilität gesteigert, nahm dann aber allmählich ab, bis sie nach ca. 3 Stunden ganz zum Erliegen kam. In diesem Stadium reagierte der Muskel nicht mehr auf neuerliche Prostaglandin-Injektionen. Ähnliche Beobachtungen machten ADAMSON et al. bereits 1967.

Diese eben beschriebenen Wirkungen treten nach exogener Prostaglandin-Zufuhr auf. Eine Möglichkeit, die physiologische Wirkung der endogenen Prostaglandine zu erforschen, ergab sich erst durch die Entdeckung spezifischer Prostaglandin-Antagonisten. Als solche wurden Substanzen mit analgetischer und antiphlogistischer Wirkung beschrieben, wie Aspirin^R, Indometacin, Naproxen und Na-salicylat. Indometacin weist die stärkste Hemmwirkung dieser Gruppe auf (VANE, 1972; COLLIER, 1971). Die Wirkung dieser Pharmaca beruht auf einer Blockierung der Prostaglandin-Synthetase. Weitere Inhibitoren sind Polyphloretinphosphat (PPP) (EAKINS und KARIM, 1970; EAKINS et al., 1971) sowie Dibenzoxazepin und seine Derivate.

1972 beschrieb AIKEN den hemmenden Einfluß des Indometacins auf die Bildung von Prostaglandin im Uterus von Ratten. Durch die Inhibition tritt eine deutliche Motilitätshemmung des graviden Uterus, eine Verlängerung der Tragezeit und eine hohe foetale Sterblichkeit auf. AIKEN schließt daraus, daß Prostaglandine für die Austreibung der Früchte von großer Bedeutung sind.

Nach in vitro Versuchen mit Rattenuteri über die Beziehung zwischen endogenen Prostaglandinen und Spontankontraktionen des Myometriums gelangten VANE und WILLIAMS (1973) zu einer analogen Schlußfolgerung. Nach ihrer Meinung ist die intrazelluläre Prostaglandin-Synthese für die Entwicklung von Spontankontraktionen notwendig.

Der Wirkungsmechanismus der Prostaglandine ist noch nicht geklärt. Man nimmt an, daß das cyclische 3'5'-Monophosphat, das als "second messenger"

in der Zelle regulatorische Funktionen besitzt (ROBISON und BUTCHER, 1971) eine wichtige Rolle in diesem Mechanismus spielt. Die Prostaglandine erhöhen den cAMP-Gehalt des einen Gewebes, den eines anderen senken sie, wodurch die vielfältigen und zum Teil gegensätzlichen Wirkungen der Prostaglandine eine Erklärung finden können.

Da nach TRINER et al. (1970) die Relaxation des Myometriums mit einem cAMP-Anstieg verbunden ist, scheint die oben erwähnte kontraktionshemmende Wirkung von PGE_2 unter Umgehung der β -Adrenorezeptoren stimulierend auf die Adenylcyclase zu wirken. BOBRIK (1973) leitete daraus ab, daß spezifische Prostaglandin-Rezeptoren in der Membran des Myometriums vorhanden sind. WAKELING et al. (1973) beschreiben die Existenz von Prostaglandin-Rezeptoren im Hamsteruterus. Im Rattenuterus gelang es SOLOFF et al. (1973), nachzuweisen, daß es in der Zellmembran des Myometriums separate Rezeptoren für Oxytocin und Prostaglandin gibt.

PGE_1 und PGE_2 sind in der Lage, den cAMP-Gehalt der Myometriumzellen von Ratten zu erhöhen, $\text{PGF}_{2\alpha}$ jedoch nicht (HARBON und CLAUSER, 1971).

Eine Möglichkeit, wie Prostaglandine auf den cAMP-Gehalt einwirken können, wurde von RAMWELL und SHAW (1970) beschrieben. Sie gehen davon aus, daß Na^+ -Ionen die Adenylcyclaseaktivität erhöhen. Da Prostaglandine in der Membran und im sarkoplasmatischen Retikulum gebundenes Ca^{2+} freisetzen (CARSTEN, 1972), kommt es zu einem Einstrom von Na^+ -Ionen, die dann die Adenylcyclase stimulieren.

Untersuchungen über den Einfluß der Prostaglandine auf das elektrophysiologische Geschehen des Myometriums wurden bisher nur von DE PAIVA und CSAPO (1973) durchgeführt. Aufgrund ihrer Ergebnisse sind sie der Auffassung, daß die abortive Wirkung der Prostaglandine auf einer Umwandlung des graviden, schlecht erregbaren Uterus in ein Organ mit erhöhter elektrophysiologischer Erregbarkeit beruht. Da diese Untersuchungen

mit Hilfe der extrazellulären Meßtechnik durchgeführt wurden, geben sie keinen Aufschluß, welche Vorgänge in den einzelnen Zellen die veränderte Erregbarkeit bewirken.

Die im folgenden beschriebenen Untersuchungen wurden daher vorgenommen, um die Wirkung der Prostaglandine auf das elektrophysiologische Geschehen einer Einzelmyometriumphase zu klären.

3. Eigene Untersuchungen

3.1. Material und Methodik

Die Untersuchungen wurden am Myometrium hochgravider Ratten (Sprague-Dawley) durchgeführt. Die Tiere wurden unter konstanten Umweltbedingungen (Temperatur: 22°C, 12 Stunden Licht) gehalten. Pelletiertes Mischfutter für Labortiere und Wasser stand den Tieren zur Aufnahme ad libitum zur Verfügung.

Es wurden nur Ratten in den Versuch genommen, die kurz vor oder bereits in der Geburt standen. Um den Geburtstermin möglichst genau bestimmen zu können, wurden kontrollierte Paarungen durchgeführt.

Am Versuchstag wurde jeweils ein Tier mit Äther getötet, dessen Uterus sofort entnommen und nach vorsichtiger Entfernung der Föten in ein Gefäß mit Nährlösung eingelegt. Aus dem Uterus wurden Streifen der Längsmuskelschicht in der Größe von 3 x 5 mm präpariert, für die Befestigung im Meßsystem mit zwei Fäden versehen und sofort in ein Organdurchlaufbad mit einem Fassungsvermögen von 10 ml horizontal eingehängt. Die Temperatur der Badflüssigkeit wurde über einen Thermostat konstant auf 36°C gehalten. Die Durchlaufgeschwindigkeit der Lösung wurde über einen Tropfenzähler reguliert (10 ml/4 min).

Die Nährlösung wurde für jeden Versuch frisch angesetzt und hatte folgende Zusammensetzung:

NaCl	118,5 mM	CaCl ₂	2,5 mM
NaHCO ₃	23,8 mM	KH ₂ PO ₄	1,2 mM
Dextrose	5,5 mM	MgSO ₄	1,17 mM
KCl	4,7 mM		

Die Nährlösung wurde ständig mit Carbogen (95% O₂ + 5% CO₂) durchperlert. Der CaCl₂-Zusatz erfolgte erst nach 15minütiger Begasung der Lösung.

Die Kontraktionen des Myometriumstreifens wurden isometrisch mittels eines induktiven Zug- und Druckaufnehmers (HBM Q 11/10) über einen Trägerfrequenzmeßverstärker (KWS 3071, HBM) auf einen Tintenschreiber (Merk 220 Recorder, Brush Instruments Division) bei einem Papiervorschub von 125 mm/min registriert.

Zu Beginn des Versuchs wurde der Muskelstreifen nach den Zahlenwerten eines Digitalanzeigers einer Spannung von 1 g ausgesetzt. Nach einer Anpassungszeit von 50 - 60 Minuten, während der in der Regel nach zwei- bis dreimaligem Nachstellen der Spannung Spontankontraktionen auftraten, wurde mit der Messung der elektrischen Vorgänge mit Mikroglaselektroden in den Zellen begonnen.

Die Meßelektroden wurden mit einem Micro-Pipetten-Puller MI (63 - 15 Forest ave., Ridgewood, N.Y. 11227, Industrial Science Associates Inc.) aus Glaskapillaren mit einem Durchmesser von 1,5 mm gezogen und anschließend im Exsikkator bei 80°C mit 2 M KCl-Lösung gefüllt. Der Widerstand der Mikroelektroden in Ringerlösung betrug bei einem Spitzendurchmesser von 0,2 - 0,5 μ zwischen 30 und 50 M Ω .

Für die Messungen wurden sie auf chlorierte Silberelektroden aufgeschoben, die an ein 0,1 mm starkes, flexibles Kupferblättchen gelötet waren. Dieses Aufhängesystem wurde mit einem Bananenstecker in einen elektronisch steuerbaren Mikromanipulator eingeschoben und somit in den Meßkreis gebracht.

Als indifferente Elektrode fand ein Y-förmiges Glasröhrchen Anwendung, das ebenfalls einen chlorierten Silberdraht enthielt, der in das Organbad eingetaucht wurde. Zur besseren Leitfähigkeit wurde diese Elektrode vor jedem Versuch mit Agar-Agar gefüllt. Alle Silberelektroden wurden vor jedem Versuch neu chloriert.

Mit Hilfe des Mikromanipulators wurde unter Sichtkontrolle durch ein Stereomikroskop die MeBelektroden spitze an den Muskel herangeführt und dann die Penetration einer Zelle versucht.

Die elektrischen Signale aus der Zelle wurden über die Mikroelektroden zunächst in einen Verstärker (M-4A) eingespeist und dann über einen Tektronix 3A9-Verstärker im Oszillographen so sichtbar gemacht, daß 1 cm der Bildschirmeinteilung 10 mV entsprachen. Das bei einer gelungenen Penetration abgeleitete Zellmembranpotential wurde zusammen mit den mechanischen Kontraktionen und einer Zeitmarkierung auf dem Vier-Strahl-Oszillograph Tektronix RM 565 sichtbar gemacht und mit einer Kamera (Modell PC-27, Nihon Kohden Kogyo Co., LTD, Ltd.) gefilmt. Gleichzeitig wurden die elektrischen und mechanischen Meßwerte auf den Zwei-Kanal-Tintenschreiber aufgezeichnet (siehe Abb. 1).

Die zu prüfenden Substanzen wurden in verschiedenen Konzentrationen stets in der gleichen Menge von 0,1 ml am Einlauf des Bades eingetropft. Zur Blockade der Prostaglandin-Synthetase wurde Indometacin in der Nährlösung in einem gesonderten Behälter gelöst, so daß durch Umschalten auf diesen über den Tropfzulauf innerhalb von 4 Minuten die gewünschte Indometacinkonzentration im Organbad erreicht werden konnte.

Es wurden folgende Substanzen verwendet:

Prostaglandin E_2 (PGE_2)	(Ono, Pharmaceutical Company, Japan)
Prostaglandin $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$)	(Ono, Pharmaceutical Company, Japan)
Indometacin	(Sharp & Dohme GmbH., München, Lot Nr. F 1410181)
Oxytocin	(Oxytocin Veterinaria, Veterinaria GmbH., Hildesheim)

Die Prostaglandine wurden in 95%igem Äthanol gelöst (0,1 ml Äthanol pro mg Prostaglandin) und mit 0,02%iger $NaCO_3$ -Lösung (0,9 ml/mg Prostaglandin) zu einer Stammlösung von 10^{-3} mg Prostaglandin/ml verdünnt. Die Stammlösungen wurden bei $-20^{\circ}C$ gelagert und die für die Untersuchungen

benötigten Verdünnungen für jeden Versuch frisch mit Nährlösung angesetzt. Diese Lösungen wurden für die Dauer eines Versuchs im Kühlschrank bei $+4^{\circ}\text{C}$ aufbewahrt.

Das Indometacin wurde gleichfalls für jeden Versuch frisch in Äthanol 95% gelöst und direkt der Nährlösung in einem separaten Vorratsbehälter zugegeben.

Die Aufzeichnungen der intrazellulären Membranpotentialableitungen wurden anhand von drei Kriterien ausgewertet:

1. das RMP (jeweils der höchste Wert der Membranpolarisation zwischen zwei Kontraktionen),
2. die Höhe des ersten Aktionspotentials einer Serie,
3. die Frequenz der Aktionspotentiale innerhalb einer Serie.

Aus diesen Werten wurden jeweils die Mittelwerte ($\bar{x}$), die Standardabweichung ($\pm S$) und der Fehler des Mittelwertes ($\pm S_{\bar{x}}$) aller in Normallösung gemessener Membranpotentiale errechnet.

Für den statistischen Vergleich der Werte vor und nach Zugabe der Testsubstanzen wurden nur jeweils die Werte jener Aufzeichnungen in Gruppen zusammengefaßt, die gelungene Zellpenetrationen in einem Myometriumstreifen sowohl vor als auch nach Zugabe der Testsubstanzen aufwiesen. Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe der Varianzanalyse (MUDRA, 1958).

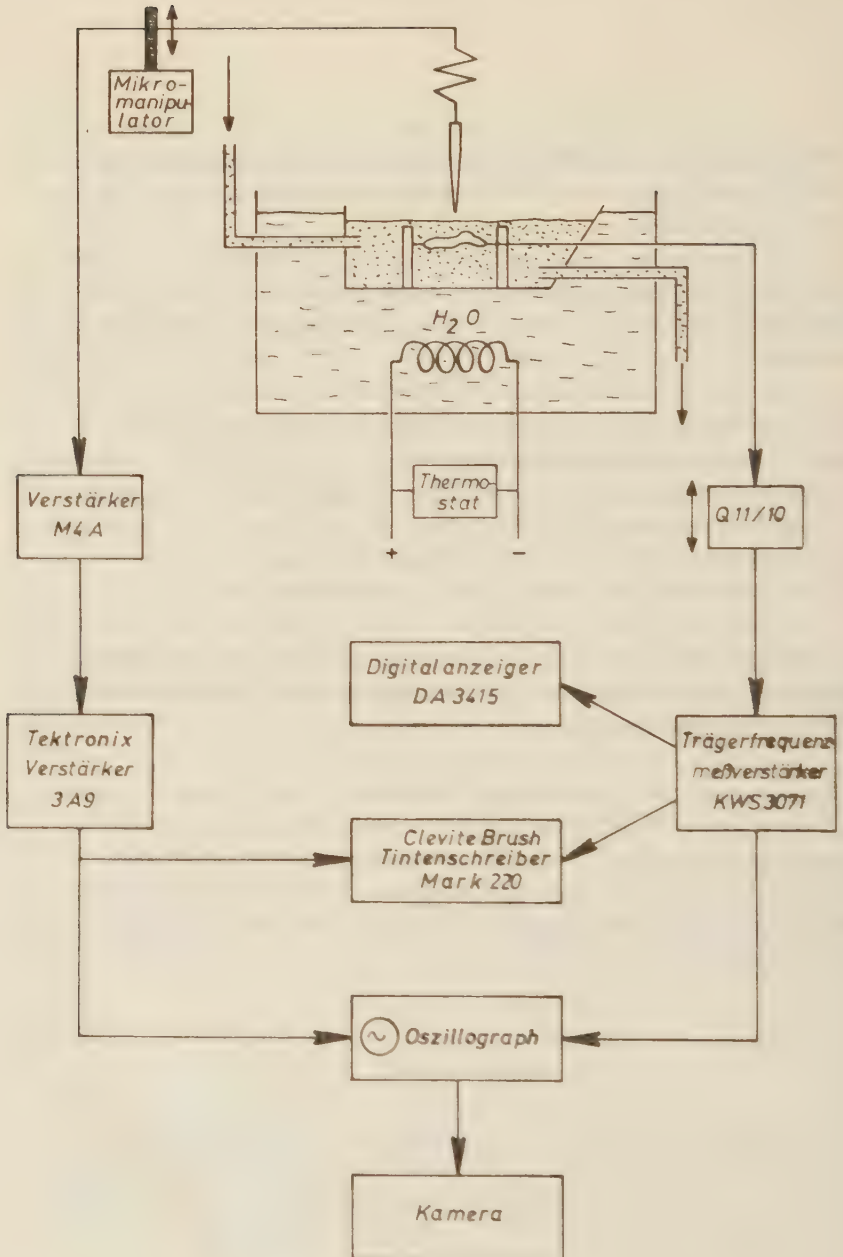


Abb. 1: Versuchsaufbau

3.2. Ergebnisse

3.2.1. Meßergebnisse am Myometrium in Normallösung

Die mit Mikroglasелеktroden gemessene Höhe des RMP in einzelnen Myometriumzellen von Ratten ante partum betrug im Durchschnitt $-52 \text{ mV} \pm 8,91 \text{ mV}$ ($\pm S_{\bar{x}} 0,95$) ($n = 86$). Die Messungen wurden an Myometriumstreifen durchgeführt, die nach einer Anpassungszeit von 50 Minuten bei einer Spannung von 1 g spontane rhythmische Kontraktionen zeigten. Die Werte des RMP wurden jeweils in den Kontraktionspausen gemessen.

Kurz vor Beginn der Kontraktion konnte in vielen Fällen eine wenige mV betragende Depolarisation der Zellmembran registriert werden, die für die sogenannten Schrittmacherzellen typisch ist. Die darauffolgende Serie von Aktionspotentialen läßt jeweils vor jedem Aktionspotential die Vordepolarisation erkennen (Abb. 2 A, B, Seite 34). Neben solchen Pacemaker-Potentialen wurden auch Aktionspotential-Serien registriert, denen keine Veränderung des RMP vorausgeht. Diese Form der Aktionspotentials ist kennzeichnend für die Schrittfolgerzellen. In der Mehrzahl der gelungenen Zellpenetrationen wurden jedoch die oben beschriebenen Schrittmacherpotentials aufgezeichnet.

Die Länge einer Kontraktion entspricht in allen Fällen der Dauer der Aktionspotential-Serie. Kurz nach Beginn einer Serie setzt die mechanische Verkürzung des Muskelstreifens ein. Da bei jeder Kontraktion in jeder von den Mikroelektroden zufällig angestochenen Zelle Aktionspotentials gemessen wurden, ist anzunehmen, daß alle Zellen eines Myometriumstreifens Aktionspotentials bilden. In einigen Fällen wurden auch Aktionspotentials einer Einzelzelle abgeleitet, die jedoch nicht von einer Kontraktion des gesamten Myometriumstreifens begleitet wurde (Abb. 2 C, Seite 34).

Die Stärke der Kontraktion ist eindeutig abhängig von der Frequenz der Aktionspotentials innerhalb einer Serie. Dies wird besonders deutlich durch die Frequenzzunahme bis zur maximalen Spannungsentwicklung und die Frequenzabnahme bei beginnender Relaxation (Abb. 2 A, B, Seite 34).

Die Höhe der Aktionspotentiale war großen Schwankungen unterworfen und sichtlich abhängig vom Zeitpunkt der Tötung vor dem Geburtstermin. Die gemessenen Werte ($n = 84$) 3 - 0 Tage ante partum ergaben für die Aktionspotential-Höhe einen Mittelwert von $-40 \text{ mV} \pm 8,03 \text{ mV}$ ($\pm S_{\bar{x}} = 0,88$). Sogenannte Overshoot-Potentiale, d.h. Entladungen, die über die Nulllinie in den positiven Bereich gelangen, konnten auch in einigen Fällen beobachtet werden (Abb. 2 A, B, Seite 34).

3.2.2. Meßergebnisse am Myometrium in Normallösung nach Zugabe von $\text{PGF}_{2\alpha}$

Um Fehler, die durch verschiedene Graviditätsstadien der Versuchstiere bedingt sein können, auszuschließen, wurden nur die Meßdaten jener Myometriumstreifen ausgewertet, bei denen Messungen vor und nach Zugabe der zu testenden Substanzen gelungen waren.

Dabei wurde festgestellt, daß das RMP der Myometriumzellen unter dem Einfluß von exogen zugeführtem $\text{PGF}_{2\alpha}$ durchschnittlich um 7 mV niedriger liegt als in Normallösung. Die durch Zugabe von $\text{PGF}_{2\alpha}$ in die Badflüssigkeit bewirkte Depolarisation konnte aus 46 Werten statistisch gesichert werden ($P < 0,01$; F-Test) (Tabelle 1, Seite 31). Die Schwellendosis für die $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Wirkung betrug 100 ng/ml Badflüssigkeit.

Die Membrandepolarisation schlug sich auch in der Höhe der Aktionspotentiale nieder. Diese nahm im Vergleich mit der Höhe der Aktionspotentiale des Myometriums in Normallösung im Durchschnitt um 6 mV ab (Abb. 5). Diese Differenz konnte aus insgesamt 58 Meßwerten statistisch gesichert werden ($P < 0,01$; F-Test) (Tabelle 1).

Bei Myometriumstreifen mit Spontankontraktionen führten die $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Zugaben zu einer Verlängerung der AP-Serien und zu einer Frequenzerhöhung der Aktionspotentiale. Diese Veränderungen konnten statistisch nicht abgesichert werden. Eine derartige Verlängerung der Dauer der AP-Serie und damit der Kontraktion ist in Abb. 48, 58 dargestellt.

In Myometriumstreifen ohne Spontankontraktionen lösten die $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Zugaben Aktionspotentiale aus. Die Erklärung hierfür liegt wahrscheinlich in der membranpotentialsenkenden Wirkung des $\text{PGF}_{2\alpha}$. Die MP-Senkung durch $\text{PGF}_{2\alpha}$ war jedoch nie so ausgeprägt, daß es zu einer Dauerdepolarisation kam, während der keine Aktionspotentiale mehr zustande kommen können. Der Muskelstreifen geht dabei von der tetanischen Verkürzung in die Kontraktur über. Dieser Vorgang konnte nur durch Oxytocingaben dargestellt werden (Abb. 3 C, 6 B).

3.2.3. Meßergebnisse am Myometrium in Normallösung nach Zugabe von PGE_2

Die Auswertung der Meßdaten erfolgte unter den gleichen Gesichtspunkten wie in der $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Gruppe. Aus dieser Auswertung geht hervor, daß sich das RMP der Myometriumzelle nach PGE_2 -Zugaben nicht wesentlich ändert. Aus insgesamt 22 Werten wurde eine Differenz der Mittelwerte von nur 1 mV berechnet ($P > 0,05$; F-Test) (Tabelle 2). Bemerkenswert hierbei ist jedoch, daß der Mittelwert der MP-Ableitungen aus Myometriumzellen unter PGE_2 -Einfluß um 1 mV höher liegt als der Mittelwert der Normalmessungen. Hieraus ist folglich eher eine des RMP leicht erhöhende Wirkung von exogen zugeführtem PGE_2 abzuleiten. Auch die Höhe der Aktionspotentiale unter PGE_2 -Einfluß unterscheidet sich nicht signifikant von den Normalwerten. Im Gegensatz zum RMP ist hierbei trotzdem eine Neigung zur leichten Senkung des MP abzulesen. Aus 27 Meßdaten wurde die Differenz der Mittelwerte unter PGE_2 -Einfluß und in der Normallösung auf 3 mV errechnet. Diese Differenz ist statistisch jedoch nicht signifikant ($P > 0,05$; F-Test) (Tabelle 2 und Abb. 7).

Die Zugabe von PGE_2 führte in Dosierungen von 100 ng/ml bis 100 µg/ml Badflüssigkeit in allen Fällen zur AP-Entstehung und damit zur Kontraktion. In Myometriumstreifen mit Spontankontraktionen wurde eine Verlängerung der Spikeserie beobachtet. Die Dosis von 10 µg/ml PGE_2 führte zu einer AP-Serie, die 52 Sekunden andauerte (Abb. 7 B).

3.2.4. Meßergebnisse am Myometrium in Normallösung mit Indometacin

Eine Konzentration von 100 μ g Indometacin pro ml Badflüssigkeit brachte die Spontankontraktionen des Myometriumstreifens zum Erlöschen. Gleichzeitig wurde ein RMP-Anstieg um durchschnittlich 6 mV gemessen. Während der Mittelwert des RMP in der Normallösung -54 mV ($\pm S_{\bar{x}}$ 1,94; n = 11) betrug, stieg er unter Indometacinwirkung auf -60 mV ($\pm S_{\bar{x}}$ 0,71; n = 7) an (siehe Tabelle 3, Abb. 8). Die Differenz ist statistisch signifikant ($P < 0,05$; F-Test) (Abb. 8 B, C).

Nach Blockade der Prostaglandin-Synthetase kam es in den Myometriumstreifen zu keiner Aktionspotentialbildung mehr (Abb. 8 B, C). Auch nach Zugabe hoher Oxytacinosen, die bei den Versuchen in Normallösung zur Dauerdepolarisation der Myometriumzellmembran führten, und Acetylcholin konnten keine Änderungen des RMP und keine Aktionspotentiale gemessen werden.

Nach der Eliminierung des Indometacins aus der Badflüssigkeit durch Umschalten auf Normallösung sank das RMP langsam auf seinen ursprünglichen Wert ab. Dann traten wieder spontane rhythmische Aktionspotentialentladungen auf, die zur Kontraktion des Myometriumstreifen führten (Abb. 8 D). Oxytocin- oder Prostaglandinzugaben zeigten jetzt wieder die zuvor beschriebenen Wirkungen.

Tabelle 1: Mittelwerte der intracellulär gemessenen Ruhemembran- und Aktionspotentiale des Myometriums von Ratten ante partum vor und nach Zugabe von $\text{PGF}_{2\alpha}$

	Normallösung			$\text{PGF}_{2\alpha}$			Signifikanz der Differenz
	n	$\bar{x}_1$ (mV)	$\pm S_{\bar{x}}$	n	$\bar{x}_2$ (mV)	$\pm S_{\bar{x}}$	
RMP	19	-44,63	-1,76	27	-37,18	1,47	$\bar{x}_1 - \bar{x}_2 = 7,45$ ***
AP	28	-36,25	1,16	30	-30,93	0,88	$\bar{x}_1 - \bar{x}_2 = 5,32$ ***

*** $P < 0,01$

Tabelle 2: Mittelwerte der intracellulär gemessenen Ruhemembran- und Aktionspotentiale des Myometriums von Ratten ante partum vor und nach Zugabe von PGE_2

	Normallösung			PGE_2			Signifikanz der Differenz
	n	$\bar{x}_1$ (mv)	$\pm s_{\bar{x}}$	n	$\bar{x}_2$ (mv)	$\pm s_{\bar{x}}$	
RMP	12	-46,66	2,63	10	-47,50	3,55	$\bar{x}_2 - \bar{x}_1 = 0,84^*$
AP	17	-35,76	2,02	10	-32,60	2,37	$\bar{x}_1 - \bar{x}_2 = 3,16^*$

* $P > 0,05$

Tabelle 3: Mittelwerte der intracellulär gemessenen Ruhemembran- und Aktionspotentiale des Myometriums von Ratten ante partum vor und nach Zugabe von Indometacin

	Normallösung			Indometacin			Signifikanz der Differenz
	n	$\bar{x}_1$ (mV)	$\pm S_{\bar{x}}$	n	$\bar{x}_2$ (mV)	$\pm S_{\bar{x}}$	
RMP	11	-54,72	1,94	7	-60,71	0,71	5,6 $\bar{x}_2 - \bar{x}_1 = 5,99$ **
AP	10	45,70	1,11	0	-	-	-

** $P < 0,05$

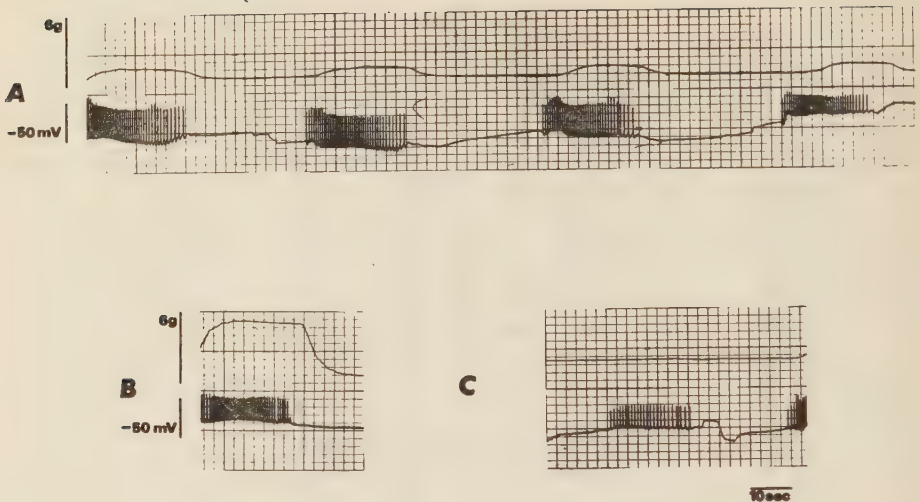


Abb. 2: Membranpotentialableitungen aus Einzelzellen (untere Kurve) und gleichzeitige Aufzeichnung der Kontraktionen des Myometriumstreifens (obere Kurve) verschiedener Tiere in Normallösung; Darstellung der im physiologischen Bereich auftretenden Unterschiede in den Messungen

- A: RMP (-60mV), Pacemakerpotentiale mit einzelnen Overshoots, mittelstarke Kontraktion
- B: RMP (-48mV), Pacemakerpotentiale mit mehreren Overshoots, starke Kontraktion
- C: RMP (-58mV), Aktionspotentialserie ohne Overshoot, keine Kontraktion des ganzen Myometriumstreifens; erst bei Beginn der darauffolgenden Serie kontrahiert sich der Muskel.

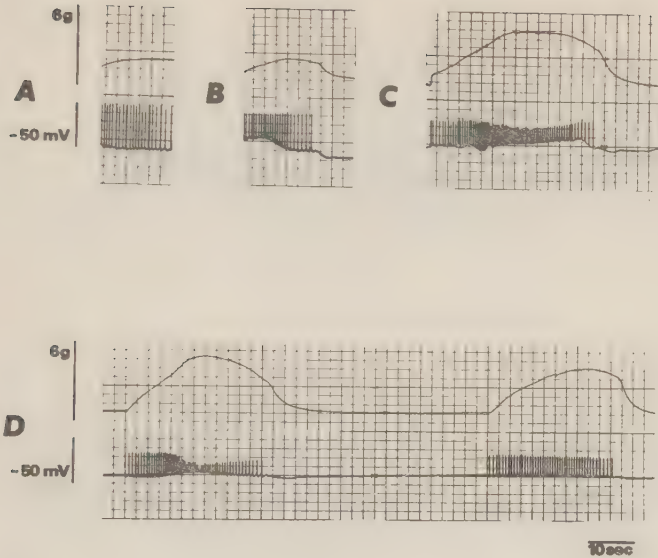


Abb. 3: Wirkung von Oxytocin auf RMP und AP einer Einzelzelle bei gleichzeitiger Aufzeichnung der Kontraktionen des Myometriumstreifens

A und B: Messungen in Normallösung

C: Messung nach Zugabe von $10 \mu\text{U}$ Oxytocin/ml Badflüssigkeit,

D: Messung nach Zugabe von 10 mU Oxytocin/ml Badflüssigkeit; in der Mitte der 1. Spikeserie keine vollständige Repolarisation (Grenze zur Dauerdepolarisation der Membran)

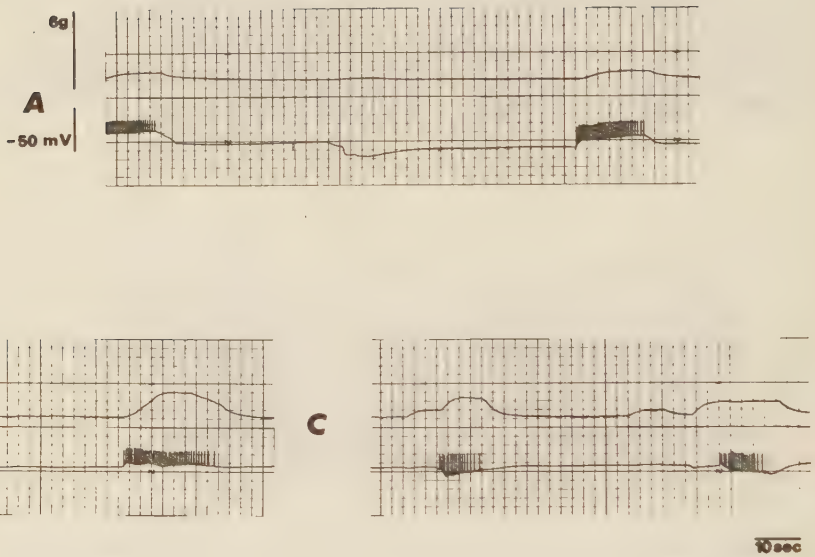


Abb. 4: Wirkung von $\text{PGF}_{2\alpha}$ auf RMP und Aktionspotentiale einer Einzelzelle bei gleichzeitiger Aufzeichnung der Kontraktionen des Myometriumstreifens

A: Messung in Normallösung

B: Messung sofort nach Zugabe von 100 ng $\text{PGF}_{2\alpha}$ /ml Badflüssigkeit

C: Messung einige Minuten nach der gleichen $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Zugabe

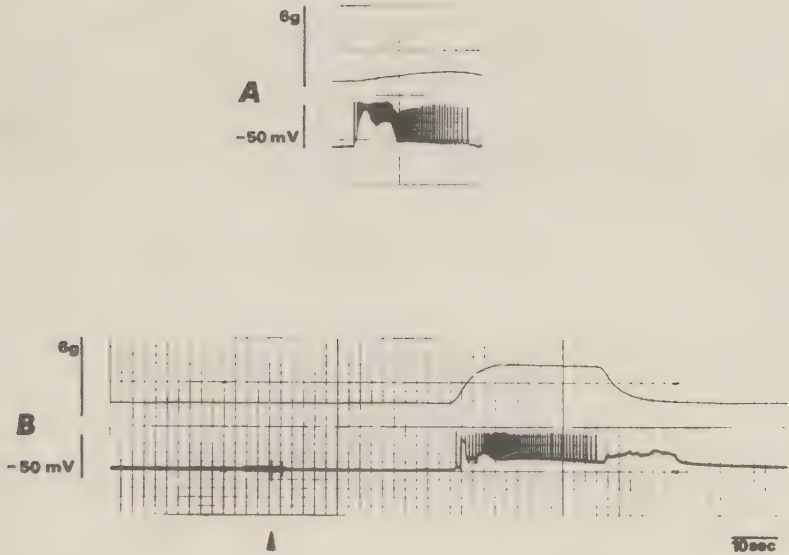


Abb. 5: Wirkung von $\text{PGF}_{2\alpha}$ auf RMP und Aktionspotentiale einer Einzelzelle bei gleichzeitiger Aufzeichnung der Kontraktionen des Myometriumstreifens

A: Messung in Normallösung; der starke Abfall im ersten Drittel der Spikeserie stellt einen Artefakt dar.

B: Messung nach Zugabe (▲) von 10 μg $\text{PGF}_{2\alpha}$ /ml Badflüssigkeit

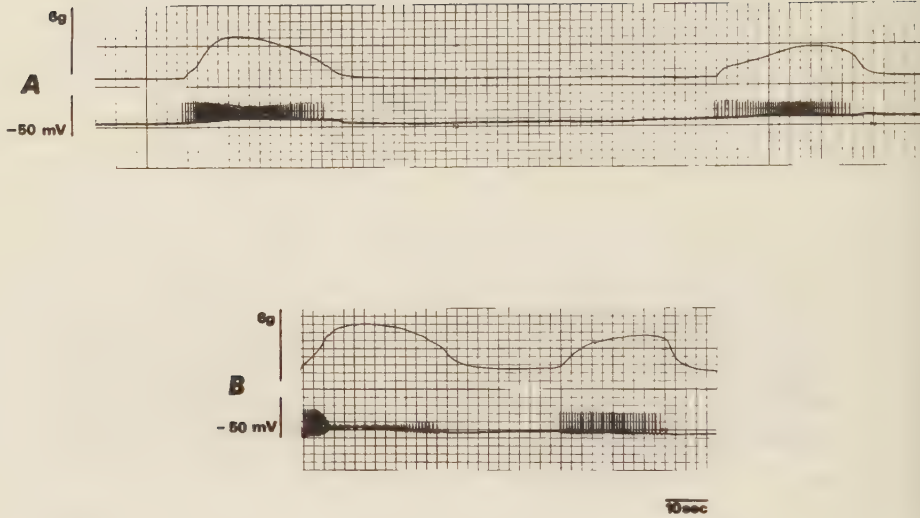


Abb. 6: Aufzeichnungen der Ruhemembranpotentiale und Aktionspotentialserien von Einzelzellen bei gleichzeitiger Registrierung der Kontraktionen des Myometriumbstreifens unter der Wirkung von $\text{PGF}_{2\alpha}$ und Oxytocin

A: Messung sofort nach Zugabe von $10 \mu\text{g PGF}_{2\alpha}/\text{ml}$ Badflüssigkeit

B: Messung nach Zugabe von $30 \text{ mU Oxytocin}/\text{ml}$ Badflüssigkeit; in der ersten Spikeserie Dauerdepolarisation der Membran

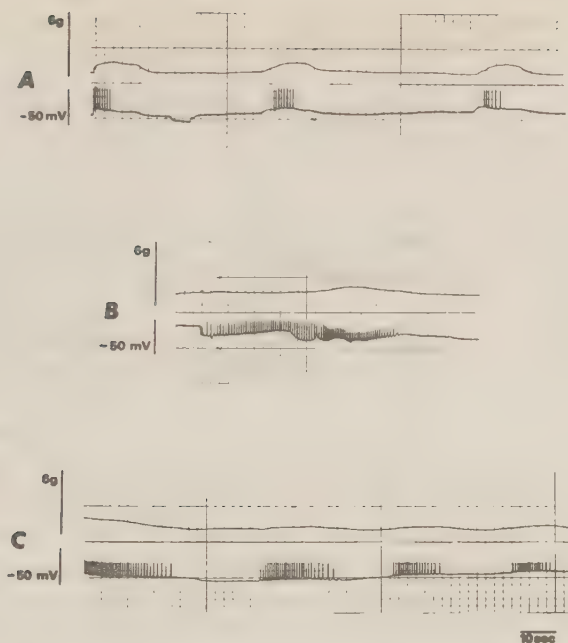


Abb. 7: Wirkung von PGE_2 auf RMP und Aktionspotentiale einer Einzelzelle bei gleichzeitiger Aufzeichnung der Kontraktionen des Myometriumstreifens

A: Messung in Normallösung

B: Messung sofort nach Zugabe von $10 \mu\text{g PGE}_2/\text{ml}$ Badflüssigkeit

C: Messung einige Minuten nach der gleichen PGE_2 -Zugabe

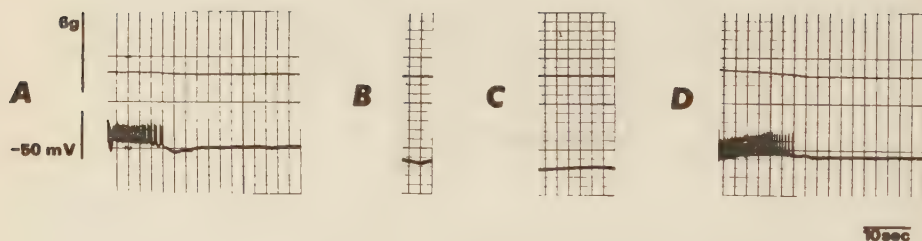


Abb. 8: Wirkung von Indometacin auf RMP und Aktionspotentiale einer Einzelzelle bei gleichzeitiger Aufzeichnung der Kontraktionen des Myometriumstreifens

A: Messung in Normallösung

B: Messung ca. 4 Minuten nach Umschalten auf die Lösung mit 100 µg Indometacin/ml

C: Messung ca. 15 Minuten nach dieser Umschaltung

D: Messung nach der Eliminierung des Indometacins aus dem Organbad, wieder spontane Aktionspotentialentladung in Normallösung

4. Diskussion

Bei einer Muskelzelle handelt es sich sehr vereinfacht und schematisch gesehen um eine in bestimmter Art geordnete Ansammlung kontraktile Elemente, die von einer erregbaren Membran umgeben sind. Substanzen, die das kontraktile Geschehen einer Muskelzelle beeinflussen, können dabei entweder an der erregbaren Membran, an dem Kopplungssystem zwischen Erregung und mechanischer Verkürzung oder an den kontraktile Elementen selbst angreifen.

In der vorliegenden Arbeit wurde der Versuch unternommen, die Wirkungen der Prostaglandine PGE_2 und $\text{PGF}_{2\alpha}$ auf die erregbare Membran, bzw. auf die elektrophysiologischen Vorgänge der einzelnen Myometriumzelle von Ratten kurz vor der Geburt zu untersuchen. Die intrazelluläre Messung des Membranpotentials erfolgte mittels Mikroglaselektroden. Die Schwierigkeiten dieser Technik liegen einmal in der geringen Größe der zu untersuchenden Zellen, weshalb außerordentlich feine Spitzen der Elektroden erforderlich sind, die leicht abbrechen und so nur meist kurze Messungen ermöglichen, und zum anderen darin, daß jede Penetration der Elektrode in eine Zelle eine Beschädigung ihrer Membran bedingt, die eine Änderung der elektrischen Vorgänge per se auslösen kann. Diese meßtechnischen Schwierigkeiten erfordern für eine zu sichernde Aussage eine große Anzahl von Einzeluntersuchungen, deren Ergebnisse für die Auswertung subjektiv vom Untersucher selektiert werden müssen. Um mögliche Fehler weitgehend zu eliminieren, wurden aus den eigenen Untersuchungsergebnissen nur die Meßwerte der Versuchstiere ausgewertet, bei denen sowohl MP-Ableitungen in Normallösung als auch nach Zugabe der zu testenden Substanz gelangen. Aus den unter diesen Kautelen zusammengestellten Untersuchungsergebnissen ist ableitbar, daß PGE_2 und $\text{PGF}_{2\alpha}$ unterschiedliche Wirkungen auf bestimmte Vorgänge in der Myometriumzelle haben.

Der in den Myometriumstreifen in Normallösung ermittelte Durchschnittswert des RMP von -52 mV und des Aktionspotentials von -40 mV stimmt mit den Angaben in der Literatur überein (MARSHALL, 1959; KURIYAMA, 1961).

Nach der Zugabe von $1 \mu\text{g PGF}_{2\alpha}/\text{ml}$ Badflüssigkeit kommt es zu einer Depolarisation der Zellmembran, wie sie in gleicher Weise nach Oxytocinzugaben ($1 \text{ m I.U.}/\text{ml}$) beobachtet werden kann. In beiden Fällen wird durch diese Depolarisation die sogenannte "Zündschwelle" erreicht, die zur Bildung einer AP-Serie und damit zur Kontraktion des Muskelstreifens führt. Sowohl Oxytocin als auch $\text{PGF}_{2\alpha}$ bedingen eine Verkleinerung der AP und eine Erhöhung der Frequenz der AP. Während jedoch durch Oxytocinkonzentrationen von $30 \text{ mU}/\text{ml}$ Bad eine Dauerdepolarisation mit mechanischer Kontraktur des Muskels ausgelöst wird, konnte ein gleicher Effekt mit $\text{PGF}_{2\alpha}$ bis zu Badkonzentrationen von $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ nicht erreicht werden. Diese Beobachtung spricht für die von SOLOFF (1972) geäußerte Vermutung, daß Oxytocin und $\text{PGF}_{2\alpha}$ die Myometriumzellen über verschiedene Rezeptoren stimulieren.

Als Ursache der Depolarisation wird eine Änderung der Membranpermeabilität angenommen. Zur Permeabilitätsänderung können dabei allem Anschein nach verschiedene biochemische Vorgänge führen, die jeweils durch spezifische Rezeptoren aktiviert werden.

Während als Wirkung des Oxytocins eine Stimulation der Phosphodiesterase über spezifische Rezeptoren in der Membran diskutiert wird, wodurch der Abbau des cAMP in der Zelle beschleunigt wird, kamen CLEGG et al. (1966) aufgrund experimenteller Befunde zu der Auffassung, daß die Prostaglandine direkt oder indirekt die Calcium-Ionen-Konzentration in der Zelle beeinflussen. Die später mitgeteilten Befunde von CARSTEN (1972) stützen diese Annahme, da diese Autorin nachweisen konnte, daß $\text{PGF}_{2\alpha}$ die Calcium-Bindung im sarkoplasmatischen Retikulum hemmt. Da das sarkoplasmatische Retikulum aus schlauch- und bläschenförmigen Fortsätzen der Zellmembran hervorgeht, erscheint es naheliegend, daß die Calcium-Bindung auch in der Zellmembran durch $\text{PGF}_{2\alpha}$ gehemmt wird. Tatsache ist auf jeden Fall, daß bei geringer Calcium-Bindung in der Membran die Natriumpermeabilität ansteigt, so daß es dadurch zur Depolarisation der Membran kommt.

Die Kopplung zwischen der elektrischen Erregung und den biochemischen Reaktionen der kontraktilen Proteine wird wahrscheinlich in allen kontraktilen Zellen gleichermaßen durch Calcium-Ionen vollzogen. Im quergestreiften Muskel wird die Relaxation durch Bindung von Troponin an Aktin aufrecht erhalten, so daß eine Reaktion zwischen Aktin und Myosin als kontraktile Vorgang nicht stattfinden kann.

Freie Calcium-Ionen in der Zelle inaktivieren das Troponin durch Bindung an dieses Molekül und geben so den Weg frei für die Reaktion zwischen Aktin und Myosin als Vorgang der Zellverkürzung.

Ogleich dieser Ablauf im kontraktilen Geschehen der glatten Muskelzellen bisher nicht nachgewiesen werden konnte, so ist aus der Tatsache, daß auch im Myometrium Troponin nachgewiesen werden kann, die Annahme zulässig, daß auch in dieser Zellart die Kopplung zwischen Erregung und Kontraktion in ähnlicher - wenn nicht gleicher - Weise stattfindet. Die Erklärung für die kontraktionsauslösende Wirkung von $\text{PGF}_{2\alpha}$ wäre demnach in einer Hemmung der Calcium-Bindung oder Freisetzung von Calcium-Ionen in der Zelle zu vermuten.

Im Gegensatz zu der beschriebenen Wirkung von $\text{PGF}_{2\alpha}$ auf die bioelektrischen Vorgänge in der Myometriumzelle konnte durch die Zugabe von PGE_2 zur Badflüssigkeit in den Zellen der Uterusmuskulatur keine Änderung des RMP gemessen werden. In vielen, wenn auch nicht allen, Versuchen konnte nach der Zugabe von bis zu $10 \mu\text{g PGE}_2/\text{ml}$ Badflüssigkeit eine geringe Hyperpolarisation registriert werden. Trotz der leichten, jedoch nicht signifikanten Erhöhung des RMP durch PGE_2 kam es bei jeder Zugabe dieses Prostaglandins zur Bildung von AP-Serien und mechanischen Verkürzungen der Myometriumstreifen.

Für die Erklärung dieses Phänomens bieten sich die von HARBON (1971) ermittelten Ergebnisse an. Er konnte nachweisen, daß im Rattenmyometrium durch PGE_2 , nicht aber durch $\text{PGF}_{2\alpha}$, die Adenylcyclase in der

Membran stimuliert wird. Die Aktivierung dieses Membranenzyms erhöht die Umwandlung von ATP zu cAMP im Zytoplasma und stimuliert dadurch, wie Untersuchungen von ANDERSSON et al. (1972) an Darmmuskulatur gezeigt haben, die Calcium-Bindung. Auf diese Weise wäre auch der in den eigenen Untersuchungen beobachtete, membranstabilisierende Effekt des PGE_2 im Myometrium erklärbar.

Da im Myometrium eine Hyperpolarisierung der Membran mit einem Anstieg des cAMP in der Zelle einhergeht (KROEGER und MARSHALL, 1973), liegt die Annahme nahe, daß die Erhöhung des cAMP gewissermaßen als Rückkopplungseffekt für die Regulation der Calcium-Bindung die Biosynthese von $\text{PGF}_{2\alpha}$ aktiviert. Mit dieser Hypothese bietet sich eine Erklärung für die in den eigenen Untersuchungen beobachtete Wirkung des PGE_2 an, das - soweit heute bekannt - im Myometrium der Ratte nicht oder nur in bisher nicht meßbaren Mengen gebildet wird.

Während die bisher diskutierten Ergebnisse nur die Wirkungen exogen an die Zelle gelangender Prostaglandine berücksichtigen, sind für die Erklärung der Bedeutung der endogenen Prostaglandinsynthese nur die Meßergebnisse an Myometriumzellen nach Blockade der Prostaglandin-Synthetase aufschlußreich. Nach der Umschaltung von Normallösung auf die Lösung mit 100 $\mu\text{g/ml}$ Indometacin kam es in allen Fällen innerhalb weniger Minuten zum Erlöschen der Spontankontraktionen. Die Meßdaten zeigen, daß das Sistieren der Spontankontraktionen von einer Hyperpolarisation der Zellmembran um durchschnittlich 6 mV begleitet wird. Unter der Indometacinwirkung konnte bei allen gelungenen Zellpenetrationen in keinem Fall eine Bildung von Aktionspotentialen registriert werden. Auch nach Zugabe von Oxytocin oder Acetylcholin kam es zu keiner Spike-Entladung in den Zellen der Myometriumstreifen.

Diese Beobachtungen sind nur so zu interpretieren, daß die endogene Prostaglandin-Synthese für die Erregungsbildung der Zellen absolut notwendig ist.

VANE und WILLIAMS (1973) stellten im Rattenmyometrium eine erhöhte $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Aktivität vor dem Geburtstermin fest. Daher ist der RMP-Abfall zu diesem Zeitpunkt wahrscheinlich auf die membranpotentialsenkende Wirkung des in der Zelle vermehrt gebildeten $\text{PGF}_{2\alpha}$ zurückzuführen. Dieser Vorgang bewirkt die Umwandlung des schlecht erregbaren graviden Myometriums in ein Organ mit hoher physiologischer Erregbarkeit, da das RMP durch die Erniedrigung eher in den Bereich der Zündschwelle für AP gelangt.

Die geburtsverzögernde Wirkung von Indometacin läßt sich folglich nur dadurch erklären, daß die Blockade der endogenen PG-Synthese die Absenkung des RMP auf den für die Erregung wichtigen kritischen Schwellenwert verhindert. Es kommt zu einer Membranstabilisierung, wahrscheinlich durch eine vermehrte Ca-Bindung in der Membran, die sich in der Hyperpolarisation äußert. Auf diese Weise wird die Entstehung von AP verhindert und die für die Austreibung der Foeten notwendigen Kontraktionen des Uterus unterbunden.

Da in vitro weder Oxytocin noch Acetylcholin in der Lage sind, in einem unter Indometacineinfluß stehenden Myometriumstreifen Kontraktionen auszulösen, ist darüber hinaus anzunehmen, daß die Prostaglandine eine Schlüsselposition für den Ca^{++} -Transport innerhalb der Zelle besitzen. Es ist möglich, daß die Freisetzung von Ca^{++} -Ionen, die Voraussetzung für jede Kontraktion, ausschließlich durch die Prostaglandine gesteuert wird.

Dies würde bedeuten, daß kontraktionsauslösende Reize an den Myometriumzellen nur über die endogene Prostaglandin-Synthese wirksam werden können. Die Prostaglandin-Biosynthese ist demnach für das Zustandekommen der Wehen von außerordentlicher Bedeutung.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde die Wirkung von Prostaglandin E_2 und $F_{2\alpha}$ sowie des Prostaglandin-Synthetase-Blockers Indometacin auf elektrophysiologische Vorgänge in Einzelzellen des Myometriums von Ratten antepartum untersucht. Mit Hilfe der intrazellulären Membranpotentialableitung durch Mikroglaselektroden konnte dabei folgendes festgestellt werden:

1. Exogen zugeführtes $PGF_{2\alpha}$ führt in Dosierungen von 100 ng bis 10 $\mu\text{g/ml}$ Badflüssigkeit in der Einzelzelle zu einer statistisch signifikanten RMP-Senkung (ca. 7 mV) und zur Bildung von Aktionspotentialen mit Kontraktionen des Myometriumstreifens.
2. Exogen zugeführtes PGE_2 bewirkt in Dosierungen von 100 ng bis 10 $\mu\text{g/ml}$ Badflüssigkeit keine RMP-Änderung. Dennoch stimuliert PGE_2 in den untersuchten Konzentrationen die Aktionspotentialbildung und Kontraktion der Myometriumzellen.
3. Nach der Blockierung der intrazellulären Prostaglandinsynthese durch Indometacin (100 $\mu\text{g/ml}$ Badflüssigkeit) kommt es zu einer statistisch signifikanten Erhöhung des RMP um durchschnittlich 6 mV und zur vollkommenen Hemmung der Aktionspotentialentstehung. Unter der Einwirkung von Indometacin zeigen Oxytocin und Acetylcholin keine Wirkung mehr auf die elektrischen und mechanischen Vorgänge in der Myometriumzelle.

Aus den Ergebnissen wird abgeleitet, daß im Myometrium der Ratte antepartum Prostaglandine die Zellmembranpermeabilität verändern und so die Erregbarkeit der glatten Muskelzellen beeinflussen. Die endogene Prostaglandinsynthese in den Myometriumzellen scheint demnach eine wichtige Voraussetzung für das Zustandekommen der Wehen zu sein.

6. Summary

The effect of PGE_2 , $\text{PGF}_{2\alpha}$ and Indomethacin on uterine smooth muscle of rats at term was studied with the technic of intracellular micro-electrodes in single cells.

1. $\text{PGF}_{2\alpha}$ in doses from 100 ng up to 10 $\mu\text{g/ml}$ bathing solution causes a significant decrease in RMP (7 mV) and the generation of action-potentials coinciding with the mechanical contraction of the uterine strip.
2. PGE_2 in the same dose-range does not influence the RMP. However, PGE_2 still produces actionpotentials in all doses tested coinciding with mechanical contraction of the uterine muscle strip.
3. After blocking intracellular prostaglandin-synthesis with Indomethacin a significant increase (6 mV) in RMP could be observed. Besides this effect the spike discharge was completely abolished and no mechanical contraction occurred. Under these conditions oxytocin and acetylcholin were without any effect on RMP and mechanical contraction.

These results indicate that prostaglandins in the myometrium cells of rats at term alter the membrane permeability providing the cell to contract by increasing the excitability. Consequently the intracellular prostaglandin formation is an important step in the induction of labour.

7. Literaturverzeichnis

- ABE, J. (1970). The hormonal control and the effects of ions and drugs on the electrical and mechanical activity of the uterus.
In: Smooth Muscle. Ed.: BÜLBRING, E., BRADING, A. and JONES, A.W. TOMITA, T.
Edward Arnold (Publishers) Ltd.
- ADAMSON, U., ELIASSON, R. and WILKLUND, B. (1967). Tachyphylaxis in rat uterus to some prostaglandins.
Acta physiol. scand. 70, 451 - 452.
- AIKEN, J.W. (1972). Aspirin and Indomethacin prolong parturition in rats: evidence that prostaglandins contribute to expulsion of foetus.
Nature, 240, 21 - 25.
- ANDERSSON, R., LUNDHOLM, L., MOHME-LUNDHOLM, E. und NILSSON, K. (1972). Role of cyclic AMP and Ca^{++} in metabolic and mechanical events in smooth muscle.
Adv. cycl. nucleotide res. 1, 213 - 229.
- BARR, L., BERGER, W. und DEWEY, M.M. (1968). Electrical transmission at the nexus between smooth muscle cells.
J. gen. Physiol. 51, 347 - 368.
- BEAZLEY, J.M., DEWHURST, C.J. und GILLESPIE, A. (1970). The induction of labour with Prostaglandin E_2 .
J. Obstet. Gynaecol. Br. Comm. 77, 193 - 199.
- BERGSTRÖM, S. und VON EULER, U.S. (1963). The biological activity of prostaglandin E_1 , E_2 und E_3 .
Acta physiol. scand. 59, 493 - 494.
- BERGSTRÖM, S., RYHAGE, R., SAMUELSSON, B. und SJÖVALL, J. (1963). Prostaglandins and related factors 15. The structures of prostaglandin E_1 , $F_{1\alpha}$ und $F_{1\beta}$.
J. Biol. Chem. 238, 3555 - 3564.

BERGSTRÖM, S. und SJÖVALL, J. (1960 a). The isolation of prostaglandin F from the sheep prostate glands.

Acta Chem. Scand. 14, 1693 - 1700.

BERGSTRÖM, S. und SJÖVALL, J. (1960 b). The isolation of prostaglandin E from sheep prostate glands.

Acta Chem. Scand. 14, 1701 - 1705.

BLICKER, M. (1974). Die Wirkung der Prostaglandine E_2 und $F_{2\alpha}$ auf die glatte Muskulatur des Uterus von Meerschweinchen.

Diss., München.

SOBRİK, J. (1973). Die Wirkung von PGE_2 und $PGF_{2\alpha}$ auf das Myometrium von Wiederkäuern und Fleischfressern in vitro.

Diss., München.

BÜLBRING, E. und LÜLLMANN, H. (1957). The effect of metabolic inhibitors on the electrical and mechanical activity of the smooth muscle of the guinea-pig's taenia coli.

J. Physiol. (Lond.) 136, 310 - 323.

BÜLBRING, E. (1961). Die Physiologie des glatten Muskels.

Pflügers Arch. ges. Physiol. 273, 1 - 17.

BÜLBRING, E., CASTEELS, R. und KURIYAMA, H. (1968). Membrane potential and ion content in cat and guinea-pig myometrium and the response to adrenalin and noreadrenalin.

Br. J. Pharmac. 34, 388 - 407.

BUNDY, G., LINCOLN, F., NELSON, N., PIKE, T. und SCHNEIDER, W. (1971). Novel prostaglandin synthesis.

Ann. N.Y. Acad. Sci. 180, 76 - 90.

BURNSTOCK, G. und PROSSER, C.L. (1960). Conduction in smooth muscles: comparative electrical properties.

Am. J. Physiol. 199, 553 - 559.

BURNSTOCK, G. (1970). Structure of smooth muscle and its innervation.

In: Smooth Muscle. Ed.: BÜLBRING, E., BRADING, A., JONES, A.W. and TOMITA, T.

Edward Arnold (Publishers) Ltd., London.

BYGDEMANN, M., TOPPOZADA, M. und WIKVIST, N. (1971). Induction of mid-trimester abortion by intra-amniotic administration of prostaglandin F_{2α}.

Acta physiol.scand. 82, 415 - 416.

CARSTEN, M.E. (1969). Role of calcium binding by sarcoplasmic reticulum in the contraction and relaxation of the uterine smooth muscle. J. gen. Physiol. 53, 414 - 426.

CARSTEN, M.E. (1972). Effects of prostaglandins on calcium transport in uterine sarcoplasmic reticulum.

Fed. Am. Soc. exp. Biol., Atlantic City, April 9 - 14, 1972.

CASTEELS, R. und KURIYAMA, H. (1965). Membrane potential and ion content in pregnant and non-pregnant rat myometrium.

J. Physiol. (Lond.) 177, 263 - 287.

CHRIST, E.J. (1972). Problems connected with the analysis of nanogram amounts of prostaglandins in biological materials.

Br. Med. Ass., Suppl., 1 - 10.

CLEGG, P.C., HALL, W.J. und PICKLES, V.R. (1966). The action of ketonic prostaglandins on the guinea-pig myometrium.

J. Physiol. (Lond.) 183, 123 - 144.

- COCKRILL, J.R., MILLER, E.G. jr. und KURZROCK, R. (1935). The substance in human seminal fluid affecting uterine muscle.
Am. J. Physiol. 122, 577 - 580.
- COLLIER, H.O.J. (1971). Prostaglandins and aspirin.
Nature 232, 17 - 19.
- CONTI, G., HAENNI, B., LASZT, L. und ROUILLER, C.H. (1964). Structure et ultrastructure de la cellule musculaire lisse de la paroi carotidienne à l'état de repos et à l'état de contraction.
Angiologica 1, 119 - 140.
- CSAPO, A. (1971). The uterus, a model for medical considerations.
In: Contractile Proteins and Muscle Contraction.
Ed.: LAKI, K., Marcel DEKKER, New York 14, 413 - 481.
- DUBOIS, C. und BOULET, L. (1911). Action des extraits de prostate sur les mouvements de l'intestin.
Comptes Rendus des Séances de la Société de Biologie et de ses Filiales 71, 536 - 537.
- EAKINS, K.E. und KARIM, S.M.M. (1970). Polyphloretin phosphate - a selective antagonist for prostaglandins $F_{1\alpha}$ und $F_{2\alpha}$.
Life Sci. 9, 1 - 5.
- EAKINS, K.E., MILLER, J.D. und KARIM, S.M.M. (1971). The nature of the prostaglandin-blocking activity of polyphloretin-phosphate.
J. Pharmacol. exp. Ther. 176, 441 - 447.
- EBASHI, S. (1969). Comparative aspect of regulatory structural proteins of muscle, with particular reference to Troponin.
In: Symposium on Vascular Neuroeffector Systems, Interlaken, August 1969.

- EDMAN, K.A.P. und SCHILD, H.O. (1961). Interaction of acetylcholin, adrenaline and magnesium with calcium in the contraction of depolarised rat uterus.
J. Physiol. (Lond.) 155, 10 - 11 P.
- EMBREY, M.P. (1970). Effect of prostaglandins on human uterus in pregnancy.
Int. J. Gynaecol. Obstet. 8, 159 - 160.
- EULER VON, U.S. (1935). Über die spezifische blutdrucksenkende Substanz des menschlichen Prostata- und Samenblasensekretes.
Klin. Wschr. 33, 1182 - 1183.
- EULER VON, U.S. (1936). On the specific vaso-dilating and plain muscle stimulating substances from accessory genital glands in man and certain animals (prostaglandin and vesiglandin).
J. Physiol. (Lond.) 88, 213 - 234.
- GANS, P. (1972). Effect of prostaglandins and oxytocin on the uterine motility of living rat under various hormonal conditions.
Int. Conf. Prostaglandins, Vienna, Sept. 25 - 28, 1972.
In: Adv. Biosc. Ed.: BERGSTRÖM, S., Pergamon Press Vieweg, Oxford, Edinburgh, New York, Toronto, Sydney, Braunschweig.
- GOODALL, F.R. (1965). Degradative enzymes in the uterine myometrium of rabbits under different hormonal conditions.
Arch. Biochem. Biophys. 112, 403 - 410.
- GOODALL, F.R. (1966). Progesteron retards postpartum involution of the rabbit myometrium.
Science 152, 356 - 358.

- GOTO, M., KURIYAMA, H. und ABE, Y. (1961). Refractory period and conduction of excitation in the uterine muscle cells of the mouse.
Jap. J. Physiol. 11, 369 - 377.
- HARBON, S. und CLAUSER, H. (1971). Cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate levels in rat myometrium under the influence of epinephrine, prostaglandin and oxytocin. Correlation with uterus motility.
Biochem. Biophys. Res. Com. 44, 1496 - 1503.
- HORTON, E.W. (1972). Prostaglandins.
Springer Verlag, Berlin.
- JAFFE, B.M., SMITH, J.W., NEWTON, W.T. und PARKER, C. (1971). Radio-immunoassay for prostaglandins.
Science 171, 494 - 496.
- JAPPELLI, G. und SCAFA, G.M. (1906). Sur les effets des injections intra-veineuses d'extrait prostatique du chien.
Archivio Italiano di Biologia 45, 165 - 189.
- JUNG, H. (1959). Der Einfluß veränderter extracellulärer K-Konzentration auf das Ruhepotential und die Motilität des Uterus.
Arch. Gynäk. 192, 96 - 108.
- KAMEYA, Y. (1964). An electronmicroscope study on the uterine smooth muscle.
Gynec. 59, 775 - 784.
- KARIM, S.M.M., TRUSSELL, R.R., PATEL, R.C. und HILLIER, K. (1968). Response of pregnant human uterus to prostaglandin $F_{2\alpha}$ -induction of labour.
Br. Med. J. 4, 621 - 623.

- KARIM, S.M.M., HILLIER, K., TRUSSELL, R.R., PATEL, R.C. und TAMUSANJE, S.
(1970). Induction of labour with prostaglandin E_2 .
J. Obstet. Gynaecol. Br. Comm. 77, 200 - 210.
- KARIM, S.M.M. und FILSHIE, G.M. (1970). Therapeutic abortion using prostaglandin $F_{2\alpha}$
Lancet 1, 157 - 159.
- KARIM, S.M.M. und SHARMA, S.D. (1971). Therapeutic abortion and induction of labour by intravaginal administration of prostaglandin E_2 and $F_{2\alpha}$
J. Obstet. Gynaecol. Br. Comm. 78, 294 - 300.
- KROEGER, E.A. und MARSHALL, J.M. (1973). Beta-adrenergic effects on rat myometrium: mechanisms of membrane hyperpolarization.
Am. J. Physiol. 225, 1339 - 1345.
- KUNZE, H. und VOGT, W. (1971). Significance of phospholipase A for prostaglandin formation.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 180, 123 - 125.
- KURIYAMA, H. und CSAPO, A. (1961). A study of the parturient uterus with microelectrode technique.
Endocrinology 68, 1010 - 1025.
- KURIYAMA, H. (1961). Recent studies on the electrophysiology of the uterus.
In: Progesterone and Defence Mechanism of Pregnancy.
Ciba Foundation, Study Group No. 9, pp. 51 - 71. Churchill, London.
- KURIYAMA, H. (1964). Effect of electrolytes on the membrane activity of the uterus.
In: Pharmacology of Smooth Muscle. Ed.: BÜLBRING, E., Pergamon Press, Oxford, pp. 127 - 142.

- KURZROCK, R. und LIEB, C.C. (1930). Biochemical studies of human semen on the human uterus.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 28, 268 - 272.
- LABHSETWAR, A.P. (1972). A comparative study o some effects on prostaglandin $F_{2\alpha}$, $F_{1\alpha}$, E_2 and E_1 on reproductive processes of rats and hamsters.
Int. Conf. Prostaglandine, Vienna, Sept. 25 - 28, 1972.
In: Adv. Biosc. 9, 641-644, Pergamon Press Vieweg, Oxford, Edinburgh, New York, Toronto, Sydney, Braunschweig.
- LANE, B.P. (1965). Alterations in the cytologic detail of intestinal smooth muscle cells in various stages of contraction.
J. cell Biol. 27, 199 - 213.
- LANE, B.P. (1967). Localisation of the products of ATP hydrolysis in mammalian smooth muscle cells.
J. cell Biol. 34, 713 - 720.
- MARSHALL, J.M. (1959). Effects of estrogen and progesterone on single uterine muscle fibres in the rat.
Am. J. Physiol. 197, 936 -
- MARSHALL, J.M. (1962). Regulation of activity in uterine smooth muscle.
Physiol. Rev. (Suppl. 5) 42, 213 - 227.
- MARSHALL, J.M. (1973). The physiology of the myometrium. In: The Uterus. Int. Acad. Path., Monograph No. 14, Chapter 6, pp. 89 - 109.
The Williams & Wilkins Co., Baltimore, Md.
- MUDRA, A. (1958). Statistische Methoden für landwirtschaftliche Versuche.
Paul Parey, Berlin und Hamburg.

- NAGASAWA, J. und SUZUKI, T. (1967). Electron microscopic study on the cellular interrelationship in the smooth muscle.
Tohoku J. exp. Med. 91, 299 - 313.
- NEEDHAM, D.M. und WILLIAMS, J.M. (1963). Salt-soluble collagen in extracts of uterus muscle and in foetal myometrium.
Biochem. J. 89, 546 - 552.
- NEEDHAM, D.M. und SHOENBERG, C.F. (1964). Proteins of the contractile mechanism of mammalian smooth muscle and their possible location in the cell.
Proc. R. Soc. B. 160, 517 - 522.
- NEMETSCHKE-GÄNSLER, H. (1967). Ultrastructure of the myometrium. In: Cellular Biology of the Uterus. Ed.: WYNN, R.M., pp. 353 - 385.
New York: Appleton-Century-Crofts.
- PAIVA DE, C.E.N. und CSAPÓ, A.J. (1973). The effect of prostaglandin on the electrical activity of the pregnant uterus.
Prostaglandins 4, 177 - 188.
- PANNER, B.J. und HONIG, C.R. (1967). Filament ultrastructure and organization in vertebrate smooth muscle.
J. cell Biol. 35, 303 - 321.
- RAMWELL, P.W. und SHAW, J.E. (1970). Biological significance of the prostaglandins.
Rec. Prog. Horm. Res. 26, 139 - 187.
- ROBISON, A.G., BUTCHER, R.W. und SUTHERLAND, E.W. (1971). Cyclic AMP.
Academic Press, New York - London.

- ROSENBLUTH, J. (1965). Smooth muscle: an ultrastructural basis for the dynamics of its contraction.
Science 148, 1337 - 1339.
- ROSS, R. und KLEBANOFF, S.J. (1967). Fine structural changes in uterine smooth muscle and fibroblasts in response to oestrogen.
J. cell Biol. 32, 155 - 168.
- RÜSSE, M.W. (1965). Der Geburtsablauf beim Rind.
Arch. Exp. Vet. Med. 19, 763 - 860.
- RÜSSE, M.W. (1972). Die Bedeutung von Prostaglandin E₂ in der Steuerung der Kontraktion des Uterus.
Zuchthygiene 7, 162 - 169.
- SAMUELSSON, B., GRANSTRÖM, E., GREEN, K. und HAMBERG, M. (1971). Metabolism of prostaglandins.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 180, 138 - 161.
- SCHATZMANN, H.J. (1964). Excitation, contraction and calcium in smooth muscle. In: Pharmacology of Smooth Muscle. Ed.: BÜLBRING, E. Pergamon Press, Oxford.
- SOLOFF, M., SWARTZ, T., MORRISON, M. und SAFFRAN, M. (1973). Oxytocin receptors: Oxytocin analogs, but not prostaglandins compete with ³H-Oxytocin for uptake by rat uterus.
Endocrinology 92, 104 - 107.
- SPECOFF, C. und RAMMELL, P.W. (1973). Prostaglandin in reproductive physiology.
Am. J. Obstet. Gynec. 107, 1111 - 1130.

- THOMPSON, C.J., LOS, M. und HORTON, E.W. (1970). Separation, identification and estimation of prostaglandins innanogram quantities by combined gas chromatography - mass spectrometry.
Life Sci. 9, 983 - 988.
- TOMITA, T. (1970). Electrical properties of mammalian smooth muscle.
In: Smooth Muscle. Ed.: BÜLBRING, E., BRADING, A.F., JONES, A.W. und TOMITA, T., pp. 197 - 244.
Edward Arnold (Publishers) Ltd.
- TOPPOZADA, M., BYDGEMAN, M. und WIGVIST, N. (1971). Induction of abortion by intraamniotic administration of $\text{PGF}_{2\alpha}$.
Contraception 4, 293 - 303.
- TRINER, L., OVERWEG, N.I.A. und NAHAS, G.G. (1970). Cyclic 3,5-AMP and uterine contractility.
Nature 225, 282 - 283.
- VANE, J.R. (1972). Inhibition of prostaglandin biosynthesis as the mechanism of action of aspirin like drugs.
Int. Conf. Prostaglandins, Vienna, Sept. 25 - 28, 1972.
In: Adv. Biosc. 9, 395 - 411, Pergamon Press Vieweg, Oxford, Edinburgh, New York, Toronto, Sydney, Braunschweig.
- VANE, J.R. und WILLIAMS, K.J. (1973). The contribution of prostaglandin production of the isolated uterus of the rat.
Br. J. Pharmac. 48, 629 - 639.
- WAKELING, A.E., KIRTON, K.T. und WYNGARDEN, L.J. (1973). Prostaglandin-receptors in the hamster uterus during the estrous cycle.
Prostaglandins 4, 1 - 8.
- WEEKS, J.R. (1972). Tachyphylactic response of the rat uterus in vivo to prostaglandins E_2 and $\text{F}_{2\alpha}$.
Int. Conf. Prostaglandins, Vienna, Sept. 25 - 28, 1972. In: Adv. Biosc. 9, 773 - 777, Pergamon Press Vieweg, Oxford, Edinburgh, New York, Toronto, Sydney, Braunschweig.

YAMAMOTO, J. (1961). An electron microscopic study on the development of uterine smooth muscle.

J. Electronmic. 10, 145 - 160.

YAMAUCHI, A. (1964). Electron microscopic studies on the autonomic neuromuscular junction in the taenia coli of the guinea-pig.

Acta anat. Nippon. 39, 22 - 38.

Lebenslauf

Am 9. August 1947 wurde ich, Edith Keßelring, als Tochter des Diplom-
brauingenieurs Bernhard Keßelring und seiner Ehefrau Elisabeth, geb.
Schubert in München geboren.

Nach vierjährigem Besuch der Volksschule in meinem Heimatort Mering
trat ich 1957 in das neusprachliche Gymnasium, A.B. von Stetten'sches
Institut in Augsburg ein, wo ich 1967 das Abitur bestand. Während
meiner Oberschulzeit lebte ich in dem zur Schule gehörenden Internat.

Im Wintersemester 1967/68 begann ich das Studium der Tiermedizin an
der Ludwig-Maximilians-Universität in München und bestand im Okto-
ber 1972 das Staatsexamen. Die Bestallung als Tierärztin erhielt ich
am 17. November 1972.

Seit Januar 1973 befaße ich mich mit der vorliegenden Arbeit.

An dieser Stelle möchte ich
Herrn Professor Dr. M. W. Rüsse
für die Überlassung des Themas und
die jederzeit gewährte Unterstützung
recht herzlich danken.

